

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/061698 A1(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/196, 31/381, C07C  
229/50, 255/54, C07D 333/16, A61P 25/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13693

(22) 国際出願日: 2002年12月26日 (26.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-395797  
2001年12月27日 (27.12.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎 (NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 茶木 茂之 (CHAKI, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 坂上 一成 (SAKAGAMI, Kazunari) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). ディーン 玲子 (DEAN, Ryoko) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田 裕之 (OHTA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

株式会社内 Tokyo (JP). 広田 志帆 (HIROTA, Shiho) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 安原 明登 (YASUHARA, Akito) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

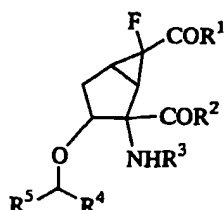
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 6-FLUOROBICYCLO[3.1.0]HEXANE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン誘導体



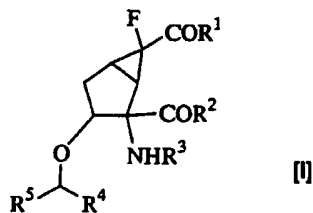
[I].

(57) Abstract: Antidepressants containing as the active ingredient compounds having group II metabotropic glutamate receptor antagonism; and 2-amino-3-alkoxy-6-fluorobicyclo[3.1.0]-hexane-2,6-dicarboxylic acid derivatives represented by the general formula [I], pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates of the salts: [I] wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the same or different from each other and are each hydroxyl, C<sub>1-10</sub> alkoxy, or the like; R<sup>3</sup> is C<sub>1-10</sub> acyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy-C<sub>1-6</sub> acyl, or the like; and R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may be the same or different from each other and are each hydrogen, C<sub>1-10</sub> alkyl, or the like.



## (57) 要約:

グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分とする抗うつ薬、及び式 [I]



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水酸基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基などを示し、 $R^3$ は、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基などを示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基などを示す。〕で表される2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

## 明細書

## 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬として有用な 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、統合失調症（精神分裂病）、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な新規 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。

また、本発明は、代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸受容体（mGluR）のサブグループⅡに属する mGluR 2 及び mGluR 3 のアンタゴニストとして作用する化合物が、うつ症状の治療及び予防効果を奏することに関する。

## 背景技術

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体が G-タンパク質と共役しているメタボトロピック型」の 2 つに大きく分類されている（Science, 258, 597-603, 1992）。そして、イオノトロピック受容体は薬理的に N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート（AMPA）及びカイネートの 3 種類に分類され（Science, 258, 597-603, 1992）、メタボトロピック受容体はタイプ 1～タイプ 8 の 8 種類に分類される（J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995）。

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993))ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

本発明は、統合失調症(精神分裂病)、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することを目的とする。

さらに、現在、抗うつ薬としては、セロトニン再取込阻害剤(SSRI)及びノルアドレナリン再取込阻害剤などが知られているが、これらは発症原因に基づいて創出されたものではない。そのため、こうした薬剤が奏効しない多くの患者が依然としてうつ病に悩まされ、不自由な日常生活を余儀なくされている。そこで、発症原因に基づき、うつ症状の根幹に作用する薬物の創出が求められている。

本発明は、既存の薬剤が有効に作用しないうつ症状の治療及び予防にも効果がある新しいタイプの抗うつ薬を提供することを目的とする。

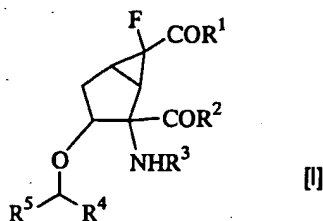
#### 発明の開示

本発明者らは2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗作用を有する新規2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体を見出すと共に、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物を被験薬とする動物実験を通し、この種の化合物がうつ症状の治療に極めて有効であるとの知見を得た。

すなわち、本発明は、グループⅡメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分とする抗うつ薬、及び、グループⅡメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗作用を有する新規2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサシ-2,6-ジカルボン酸誘導体に関する。

本発明の態様の一つは、グループⅡメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分とする抗うつ薬である。

また、本発明の態様の一つは、式[I]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水酸基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{2-6}$ アルコキシ基、アミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個のヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、あるいは、 $NR^6-CHR^7-A-CO_2R^8$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、フェニル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシフェニル基、ヒドロキシフェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ナフチル $C_{1-6}$ アルキル基、芳香族複素環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{2-6}$ アルキル基、グアニジノ $C_{2-6}$ アルキル基、メルカプト $C_{2-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を示し、あるいは、

$R^6$ 及び $R^7$ は互いに結合して、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を形成する基を示し、互いに結合して環状アミノ基を形成することもできる。 $R^8$ は水素原子又はカルボキシル基の保護基を示し、 $A$ は単結合、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を示す。)で表される天然型又は非天然型アミノ酸残基を示し、 $R^3$ は、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、又は $R^9-NH-A-CH(R^7)-CO$  ( $R^7$ 、 $A$ は前記と同義であり、 $R^9$ は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。)で表されるアミノ酸残基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ原子を1つ以上含む5員複素芳香環、あるいは、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。さらに、 $R^4$ 及び $R^5$ は、互いに結合して環状構造を形成することもできる。]で表される2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。

$C_{1-10}$ アルコキシ基とは、炭素原子を1~10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、 $t$ -ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。

1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、1又は2個のフェニル基で置換された炭素原子を1~6個有する直鎖状又は炭素原子を3~6個有する分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などである。

$C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、例えば、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、プロ

ポキシエトキシ基、イソプロポキシエトキシ基、ブトキシエトキシ基、イソブトキシエトキシ基、*t*-ブトキシエトキシ基、ペンチルオキシエトキシ基、イソペンチルオキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基、イソプロポキシプロポキシ基、ブトキシプロポキシ基、イソブトキシプロポキシ基、*t*-ブトキシプロポキシ基、ペンチルオキシプロポキシ基、イソペンチルオキシプロポキシ基などである。

ヒドロキシ $C_{2-6}$ アルコキシ基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基で置換された $C_{2-6}$ アルコキシ基を示し、例えば、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ基などである。

同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基とは、例えば、*N*-メチルアミノ基、*N*, *N*-ジエチルアミノ基、*N*-ブチル-*N*-イソプロピルアミノ基などである。

同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基とは、例えば、*N*-3-メトキシプロピルアミノ基、*N*, *N*-ビス(2-エトキシブチル)アミノ基、*N*-(2-ブトキシエチル)-*N*-(1-エトキシプロピル)アミノ基などである。

同一又は異なって1若しくは2個のヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基とは、例えば、*N*-4-ヒドロキシブチルアミノ基、*N*, *N*-ビス(3-ヒドロキシペンタチル)アミノ基、*N*-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-(1-ヒドロキシペンチル)アミノ基などである。

同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基とは、例えば、*N*-(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノ基、*N*, *N*-ビス(2-メトキシカルボニルエチル)アミノ基、*N*-(3-プロポキシカルボニルプロピル)-*N*-(2-メトキシブチル)アミノ基などである。

ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-

2-メチルブチル基などである。

ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシカルボニル基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、4-ヒドロキシカルボニルブチル基、2-ヒドロキシカルボニルエチル基、3-ヒドロキシカルボニルプロピル基などである。

$C_{1-10}$ アルキル基とは炭素原子を1~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状アルキル基であり、直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基を、分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、イソヘプチル基、イソオクチル基、イソノニル基、イソデシル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基などを、環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げるができる。

フェニル $C_{1-6}$ アルキル基とは、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などである。

ヒドロキシフェニル $C_{1-6}$ アルキル基とは、例えば、4-ヒドロキシベンジル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基などである。

ナフチル $C_{1-6}$ アルキル基とは、例えば、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基などである。

芳香族複素環 $C_{1-6}$ アルキル基とは、インドール環又はイミダゾール環などの芳香族複素環が結合した $C_{1-6}$ アルキル基を示し、例えば、インドール-3-イルメチル基、1H-イミダゾール-4-イルメチル基などである。

$C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基とは、少なくとも1個の $C_{1-6}$ アルコキシ基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、3



ーエトキシペンチル基、3-プロポキシブチル基などである。

アミノ $C_{2-6}$ アルキル基とは、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノペンチル基、6-アミノヘキシル基などである。

グアニジノ $C_{2-6}$ アルキル基とは、例えば、2-グアニジノエチル基、3-グアニジノプロピル基、4-グアニジノブチル基、5-グアニジノペンチル基、6-グアニジノヘキシル基などである。

メルカプト $C_{2-6}$ アルキル基とは、例えば、メルカプトメチル基、2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基などである。

$C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基とは、メチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、3-メチルチオプロピル基、4-メチルチオブチル基、5-メチルチオペンチル基、6-メチルチオヘキシル基などである。

アミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基とは、少なくとも1個のアミノカルボニル基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、例えば、アミノカルボニルメチル基、2-アミノカルボニルエチル基、2-アミノカルボニルプロピル基、4-アミノカルボニルブチル基などである。

カルボキシ基の保護基とは、例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ニトロベンジル基、メトキシベンジル基などである (E. Wunsch, "Synthese von Peptiden" in "Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie" Vol. XV/1, 2. 及び E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides" vol. 1 ~ Vol. 5 参照)。

$C_{1-10}$ アシル基は、炭素原子を1~10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアシル基を示し、例えば、ホルミル基、アセチル基、1-メチルプロパノイル基、ヘキサノイル基などである。

$C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基とは、少なくとも1個の $C_{1-6}$ アルコキシ基によって置換された $C_{1-6}$ アシル基を示し、例えば、3-エトキシブタノイル基、3-イソプロポキシペンタノイル基、4-エトキシヘキサノイル基などである。

ヒドロキシ $C_{2-10}$ アシル基とは、少なくとも1個のヒドロキシ基によって置

換された $C_{2-10}$ アシル基を示し、例えば、4-ヒドロキシブタノイル基、2-(ヒドロキシメチル)ブタノイル基などである。

$C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基とは、例えば、3-メトキシカルボニルプロパノイル基、4-エトキシカルボニルブタノイル基などである。

ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基とは、例えば、3-ヒドロキシカルボニル-2-メチルブタノイル基、5-ヒドロキシカルボニルプロパノイル基などである。

アミノ基の保護基とは、例えば、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基、ベンジルオキシカルボニル基、ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシベンジルオキシカルボニル基などである (E. Wunsch, "Synthese von Peptiden" in "Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie", Vol. XV/1, 2 及び E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides" vol. 1 ~ Vol. 5 参照)。

$C_{2-10}$ アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、2-プロペニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などである。

ヘテロ原子を1つ以上含む5員複素芳香環は、同一又は異なって、少なくとも1個のヘテロ原子を環内にもつ芳香族5員環を示し、例えば、チオフェン、ピロール、フラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどである。

天然型又は非天然型アミノ酸残基とは、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、オルニチン、アルギニンなどの残基であり、天然型アミノ酸残基が好ましい。

ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基

とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、環状 $C_{3-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、環状 $C_{3-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1から5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば、1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基などであり、例えば2つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフル

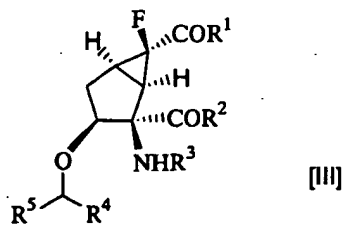
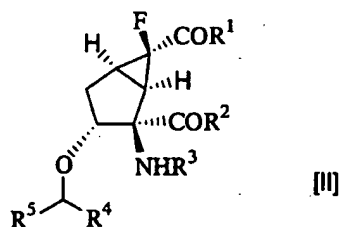
オロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブromoフェニル基、2, 4-ジブromoフェニル基、2, 5-ジブromoフェニル基、2, 6-ジブromoフェニル基、3, 4-ジブromoフェニル基、3, 5-ジブromoフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブromo-4-フルオロフェニル基、4-ブromo-3-フルオロフェニル基、4-ブromo-3-クロロフェニル基、3-ブromo-4-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブromo-4-メトキシフェニル基、4-ブromo-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基、3-クロロ-4-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブromo-3-ニトロフェニル基、3-ブromo-4-ニトロフェニル基、3-アミノ-4-ブromoフェニル基、4-アミノ-3-ブromoフェニル基、3-ブromo-4-ヒドロキシカルボニル基、4-ブromo-3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-フルオロ-4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基などであり、例えば3つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3, 5-ジブromo-4-メトキシフェニル基

である。例えば4つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 5-ジブromo-3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジブromo-2, 5-ジメトキシフェニル基などがある。例えば5つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基などである。

$R^4$ 及び $R^5$ が、互いに結合して環状構造を形成する形態とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、オキサシクロブチル基、オキサシクロペンチル基、オキサシクロヘキシル基、オキサシクロヘプチル基、オキサシクロオクチル基、アザシクロブチル基、アザシクロペンチル基、アザシクロヘキシル基、アザシクロヘプチル基、アザシクロオクチル基などである。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

式[I]で表される化合物のビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。本発明の好ましい立体は、式[II]及び[III]で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式[II]及び[III]で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

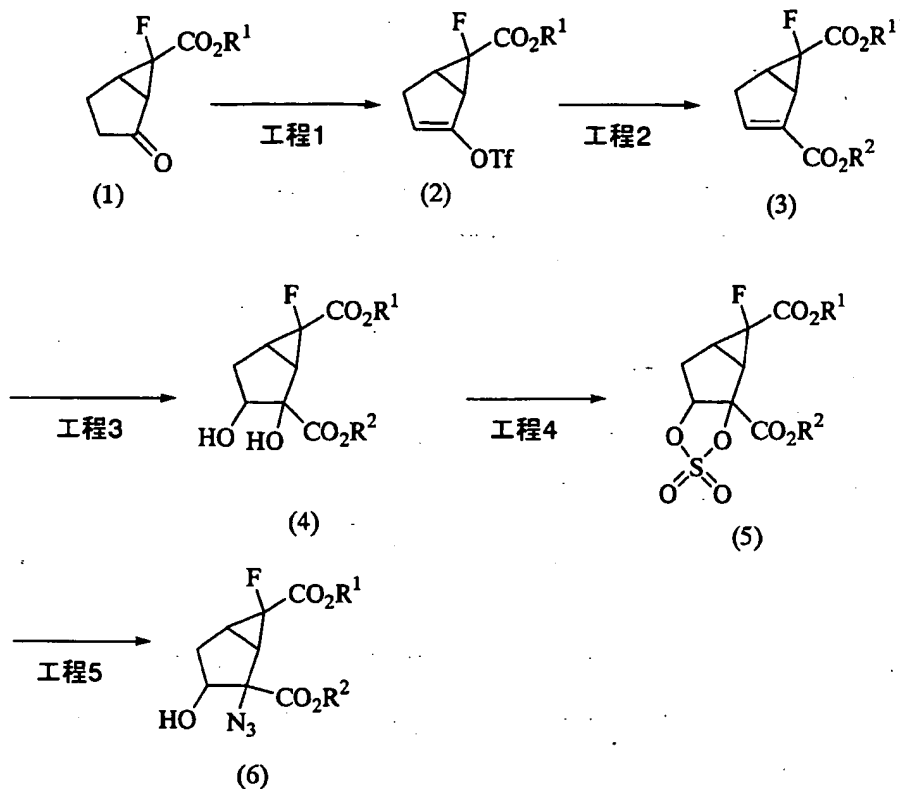


また、本発明化合物は水或いは有機溶媒の溶媒和物として存在しうる。

さらに、式 [I]、[II] 又は [III] において  $R^1$  及び  $R^2$  の一方若しくは双方が水酸基以外、又は  $R^3$  が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体及びアミド誘導体はグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体及びアミド誘導体は生体内で加水分解され、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体になる。したがって、エステル誘導体およびアミド誘導体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

式 [I] で表される本発明化合物は、以下に示す製造法により供給される（以下の反応式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は前記と同義である。 $R^{10}$  は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリル及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基や 4-ニトロベンゾイル基を示す。 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、同一又は異なって、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ基又はヒドロキシ  $C_{2-6}$  アルコキシ基を示す。 $R^{15}$  はアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の水素原子が  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の水素原子が  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の水素原子がヒドロキシ  $C_{2-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の水素原子が  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基又は、 $NR^6-C(H)R^7-A-CO_2R^8$  を示す）。

まず、本発明化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体 (6) は、下記のように製造することができる。



工程1：化合物（1）を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物（2）へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等の金属アミド類、ナリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

工程 2 : 化合物 (2) を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び  $R^2OH$  と反応することによって化合物 (3) へと導くことができる

(Tetrahedron Letters 26, 1109 (1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば 0 価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの 2 価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の 0 価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

工程 3 : 化合物 (3) を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) や AD-mix を試薬とする Sharpless の不斉シス-ジヒドロキシル化反応

(Sharpless AD) (Tetrahedron Asymmetry 4, 133 (1993)、J. Org. Chem. 57, 2768 (1992)、J. Org. Chem. 61, 2582 (1996) 参照) などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へと導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

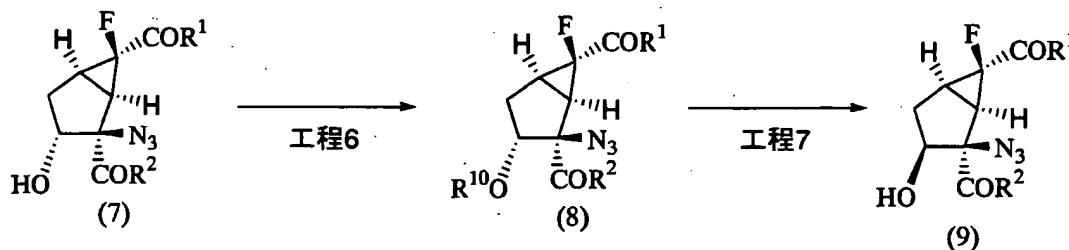
工程 4 : 化合物 (4) を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基



類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導くことができる。

工程5: 化合物 (5) を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物 (6) に導くことができる (J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)参照)。

式[Ⅲ]で表される相対的立体化学配置を有する本発明化合物を合成するために必要な合成中間体 (9) は、合成中間体 (6) のうち、下記に表される相対配置を有する化合物 (7) から下記のように製造することができる。



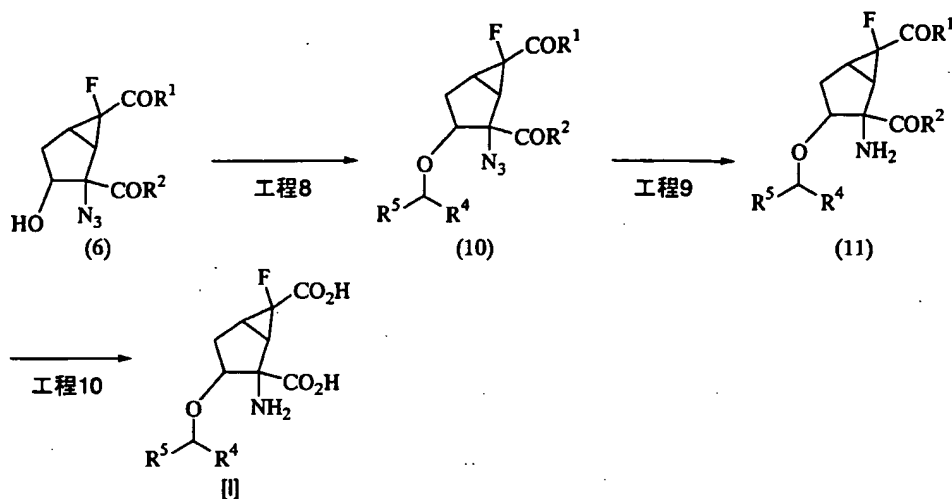
工程6:  $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基以外である化合物 (7) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機

塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、2，6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニル-ビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）などのトリフルオロメタンスルホニル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリルスルホニル化剤との反応により、化合物（8）へと導くことができる。

工程7：化合物（8）は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、クラウンエーテル存在下または非存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩（Tetrahedron Lett., 3183 (1975)参照）、超過酸化カリウム（Tetrahedron Lett. 34, 8029 (1993)参照）と反応することによって中間体（9）へと導くことができる。

さらに、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンなどの脱水縮合剤存在下の安息香酸誘導体との光延反応（D. L. Hughes, OR, 42, 335 (1992)参照）によって、化合物（7）より直接化合物（9）へと導くことも出来る。

得られた合成中間体（6）は下記工程8、9及び10によって、本発明化合物である化合物〔I〕に導くことができる。



工程 8 :  $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、X が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式  $R^4 R^5 CHX$  で表される化合物と反応することにより、化合物 (10) に導くことができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247(1985)、Synthesis, 568 (1987) 参照)。

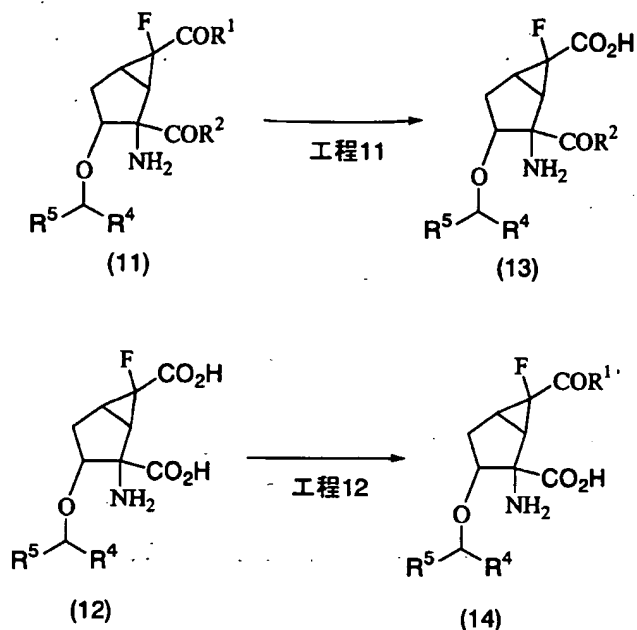
さらに、 $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、

炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、Xが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 $R^4R^5CHX$ で表される化合物と反応することにより、化合物(10)に導くこともできる。ここでXは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

工程9: 化合物(10)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応(A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照)によって本発明の化合物(11)に導くことができる。

工程10: 化合物(11)の式 $COR^1$ 及び $COR^2$ で示される部分を一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物(I)に導くことができる。

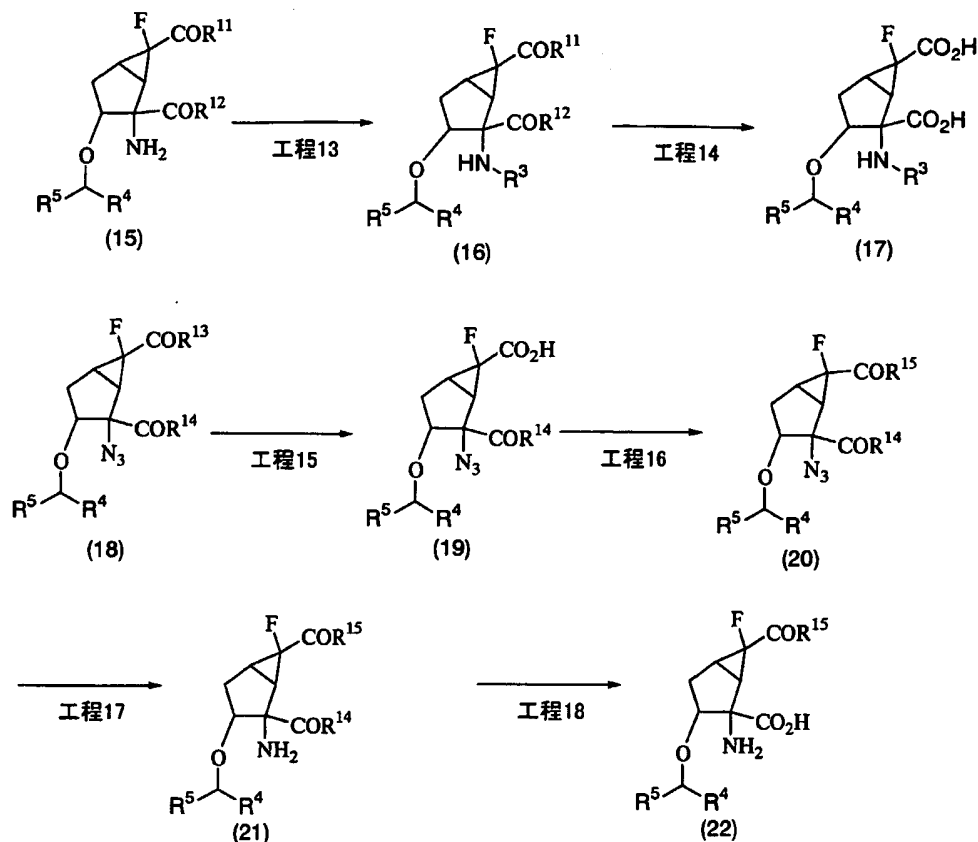
モノエステル誘導体及びモノアミド誘導体である本発明化合物(13)及び(14)は、下記の工程11および12によって、化合物(11)又は(12)より導くことができる。



工程11：化合物(11)の式COR<sup>1</sup>で示される部分を、短時間又は、低温にて、一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物(13)に導くことができる。

工程12：化合物(12)の6位炭素上のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)又は、R<sup>15</sup>-Hで示される化合物と一般的なアミノ酸のペプチド結合生成反応(E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides" 及びJ. P. Greenstein, M. Witntz, "Chemistry of the Amino Acids" 参照)にて、エステル又はアミド結合を生成させることにより、本発明化合物である(14)に導くことができる。

下記の工程13、14、15、16、17及び18よって、化合物(15)又は化合物(18)より、アミド誘導体(17)及び(22)に導くことができる。



工程13：化合物(15)のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式R<sup>3</sup>X又は式R<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>で表わされる化合物と反応させると化合物(16)に導くことができる。ここでXは脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。さらに、式R<sup>3</sup>OHで示される化合物との一般的なアミド結合生成反応(E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides" 及びJ. P. Greenstein, M. Witntz,

“Chemistry of the Amino Acids”, Vol. 2. 参照)にて、化合物(16)に導くこともできる。

工程14: 化合物(16)のエステル部位および $R^3$ が式 $COCHR^6NHR^7$ である化合物(16)のアミノ基の保護基 $R^7$ を一般的な脱保護反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照)にてカルボン酸及びアミノ基へと変換し、2-アミド誘導体(17)に導くことができる。

工程15: 化合物(18)の6位炭素上のエステル結合部を、短時間又は、低温にて、一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照)にて、化合物(19)に導くことができる。

工程16: 化合物(19)のカルボン酸部位を、式 $R^{15}-H$ で示される化合物と一般的なアミノ酸のペプチド結合生成反応(E. Gross, J. Meienhofer, “The Peptides”. 及びJ. P. Greenstein, M. Witniz, “Chemistry of the Amino Acids”. 参照)にて、化合物(20)に導くことができる。

工程17: 化合物(20)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応(A. F. Abdel-Magid “Reductions in Organic Synthesis” 参照)によって化合物(21)に導くことができる。

工程18: 化合物(21)のエステル結合部を、一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照)にて、本発明化合物化合物(22)に導くことができる。

本発明において、グループⅡメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物とは、mGluR2及びmGluR3のそれぞれを発現させた細胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、mGluR2/R3に対する親和性においてグルタミン酸と同等以上の親和性を示し、さらに、cAMP量をcAMP測定キットにより測定したとき、グルタミン酸のフォルスコリン刺激cAMP増加抑制作用に拮抗する化合物をいう。または、GTPγS結合により測定したとき、グルタミン酸誘発GTPγS結合に拮抗する化合物をいう。

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わされて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループⅡメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

本発明の化合物は成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。



## 図面の簡単な説明

図1及び図2は、抗うつ作用を評価するために、既知のグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗物質LY341495 (Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 358-378) 及び本発明化合物34をそれぞれ投与したラットを強制水泳させたときの無動化時間を測定したグラフである。

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 参考例1

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

(1) 0℃に冷却したジイソプロピルアミン7.83gのテトラヒドロフラン84 mL溶液に2.47Mブチリチウムヘキサン溶液28.8 mLを加え15分間攪拌した。この溶液を-62℃に冷却後、(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル12.0gのテトラヒドロフラン40 mL溶液を-62~-58℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 25.3gのテトラヒドロフラン84 mL溶液を-62~-60℃に保ちながら15分かけて滴下した。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1)にて精製した。得られた(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステルを直ちにN,N-ジメチルホルムアミド195

mLに溶解し、酢酸パラジウム389mg、トリフェニルホスフィン910mg、ベンジルアルコール12.5g、次いでトリエチルアミン11.7gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて4.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~1:1）にて精製し、(1R, 5R, 6R)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル6.42gを得た。

mp 90-91℃

(2) t-ブタノール150mL及び水150mLに懸濁した(1R, 5R, 6R)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル6.36gにAD-mix-β（アルドリッチ社）29.3g及びメタンスルホンアミド5.96gを加え、4℃にて5日間攪拌した。反応溶液に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温にて15分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~3:2）にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル4.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.29(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.06-2.21(2H, m), 2.30(1H, dd,  $J=7.6, 2.6\text{Hz}$ ), 2.47(1H, dd,  $J=7.6, 13.2\text{Hz}$ ), 2.50(1H, dd,  $J=1.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.02(1H, s), 4.24(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34-4.46(1H, m), 5.23(1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 5.28(1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 7.27-7.42(5H, m)

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 361 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

$[\alpha]_D^{29} = -45.8^\circ$  (C=0.202%, クロロホルム)

(3) 4℃に冷却した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 3.96 gのジクロロメタン20 mL溶液に塩化チオニル1.70 mLを加えた後、40℃にて13時間攪拌した。溶媒と過剰の試薬を減圧下留去し、残渣を四塩化炭素12 mL、アセトニトリル12 mL及び水20 mLに溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム3.76 g及び三塩化ルテニウム水和物500 mgを加え、室温にて20分間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1~2:1)にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ<sup>6</sup>-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 4.11 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm); 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 2.53-2.61(1H, m), 2.72(1H, ddd, J=0.9, 7.6, 15.2Hz), 2.78-2.89(1H, m), 2.83(1H, dd, J=2.3, 7.2Hz), 4.19-4.31(2H, m), 5.26(1H, d, J=12.1Hz), 5.33(1H, d, J=12.1Hz), 5.45(1H, dt, J=3.8, 7.6Hz), 7.28-7.43(5H, m)

MS(ESI)(Pos)m/z; 423(M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{30} = +31.3^\circ$  (C=0.203%, クロロホルム)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド37 mL及び水3.7 mLに溶解した(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ<sup>6</sup>-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 3.73 gにアジ化ナトリウム1.09 gを加え、50℃にて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル187 mL及び水5.2 mLに溶解した後、20%硫酸15 mLを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルに

て3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1~1:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 3.02 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.18-2.54 (5H, m), 4.22-4.36 (1H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.27 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 7.31-7.45 (5H, m)

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ ; 386 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{30} = -50.2^\circ$  ( $C=0.212\%$ , クロロホルム)

#### 実施例 1

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-メトキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ジクロロメタン 0.5 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 500 mg に, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン 158 mg、メチルトリフルオロメタンスルホネート 113 mg を加えた後、室温にて4日間攪拌した。1N塩酸に注ぎ、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-メトキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 42.0 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.20-2.50 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.26 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.42 (5H, m)

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ ; 400 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

(2) 酢酸 4 mL 及び水 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - メトキシ - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 280 mg に 10 % パラジウム / カーボン 28 mg を加えた後、水素雰囲気下、室温にて 18 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を 10 % 塩酸 8 mL に溶解し 1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H 型)、展開溶媒: 水、50 % テトラヒドロフラン水溶液、10 % ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 137 mg を得た。

#### 実施例 2

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) 60 % 水素化ナトリウム (油性) 79.0 mg をヘキサンで 2 回洗浄後、ジエチルエーテル 1.9 mL に懸濁させ、ジエチルエーテル 2.9 mL に溶解した 4 - フルオロベンジルアルコール 2.50 g を滴下した。室温にて 20 分間攪拌後、食塩 - 氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル 2.70 g を滴下した。この温度で 15 分間、氷冷下 15 分間、水浴下 20 分間、更に室温にて 20 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン 1.9 mL 及びメタノール 75  $\mu$ L を加え、室温にて 15 分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の 4 - フルオロベンジル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 5.28 g を得た。

粗の 4 - フルオロベンジル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 3.40 g 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ヒドロキシ - 6 - フ

ルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 3.04 gをジクロロメタン9.2 mL及びシクロヘキサン18.4 mLに溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を110  $\mu$ L加えた。室温にて16時間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~5:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 1.94 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.32 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.20-2.42 (4H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.27 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 4.59 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 5.20 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 6.92-7.37 (9H, m)

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ ; 494 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$

(2) テトラヒドロフラン16 mL及び水1.6 mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 521 mgに1 Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液1.20 mLを加え、室温にて18時間攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 338 mgを得た。

(3) テトラヒドロフラン6 mL及び水3 mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5

R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 304 mg に水酸化リチウム水和物 72.0 mg を加え、室温にて 31 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 195 mg を得た。

### 実施例 3

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((R\*) - 1 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((S\*) - 1 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((R\*) - 1 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((S\*) - 1 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) 60% 水素化ナトリウム (油性) 23.0 mg をヘキサンで 2 回洗浄後、テトラヒドロフラン 0.8 mL に懸濁させ、テトラヒドロフラン 1.2 mL に溶解した 1 - (ナフタレン-2-イル) エタノール 1.00 g を滴下した。室温にて 20 分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル 0.58 mL を滴下した。この温度で 20 分間、氷冷下 20 分間、水浴下 30 分間、更に室温にて 50 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン 5 mL、メタノール 19  $\mu$ L 及びテトラヒドロフラン 0.5 mL を加え、室温にて 10 分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の 1 - (ナフタレン-2-イル) エチル

ー2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート1.84gを得た。

粗の1-(ナフタレン-2-イル)エチル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート590mg及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル450mgをジクロロメタン1.5mL及びシクロヘキサン3.0mLに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸を17 $\mu$ L加えた。室温にて1時間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=13:1~5:1)及び(シリカゲル:M. S. GEL SIL D-75-60A(洞海化学工業製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=13:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-((R\*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R<sub>f</sub>値:0.55、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F<sub>254</sub>)271mg及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-((S\*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R<sub>f</sub>値:0.49、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F<sub>254</sub>)301mgを得た。

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-((R\*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 1.92-2.37(4H, m), 3.85-3.95(1H, m), 4.20(2H, q, J=7.3Hz), 4.77(1H, q, J=6.6Hz), 5.27(1H, d, J=12.2Hz), 5.47(1H, d, J=12.2Hz), 7.31-7.85(12H, m)

MS(ESI) (Pos) m/s; 540 (M+Na)<sup>+</sup>.



(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ( (S\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.24-2.49 (4H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.22 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.61 (1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.12 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 5.32 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.83 (12H, m)

MS (ESI) (Pos) m/s; 540 (M+Na) $^+$

(2) 実施例2の(2)と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ( (R\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 266mg 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ( (S\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 238mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ( (R\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 164mg 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ( (S\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 153mg をそれぞれ得た。

(3) 実施例2の(3)と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ( (R\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 158mg 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ( (S\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 148mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ( (R\*) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオ

ロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 96. 0mg 及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-((S\*)-1-(ナフタレン-2-イル) エトキシ) -6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 72. 0mg を得た。

#### 実施例 4

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-プロピルオキシ-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 水 1mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(2-プロペニルオキシ) -6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 40mg に、10%パラジウム/カーボン 4mg を加えた後、水素雰囲気下、室温にて 2 日間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後、テトラヒドロフラン 1mL を加え、1 時間加熱還流した。さらに室温にて 3 時間攪拌した後、固体を濾取し、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H 型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-プロピルオキシ-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 30mg を得た。

#### 実施例 5

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-シクロペンチルオキシ-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 実施例 2 の (1) と同様に、2-シクロペンテン-1-オールより得た粗の 2-シクロペンテニル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート 375mg 及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 650mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3-(2-シクロペンテニルオキシ) -6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 39mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (3 H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.90-2.52 (8 H, m), 3.94-4.14 (1 H, m), 4.27 (2 H, q,  $J = 7.3$  Hz), 4.52-4.79 (1 H, m), 5.15-5.41 (2 H, m), 5.58-5.82 (1 H, m), 5.88-6.04 (1 H, m), 7.30-7.46 (5 H, m).

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ : 452 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$

(2) 酢酸 18 mL および水 6 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 331 mg に 10% パラジウム / カーボン 39 mg を加えた後、水素雰囲気下、室温にて 24 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン 7.36 mL 及び水 3.53 mL に溶解し、水酸化リチウム水和物 80 mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - シクロペンチルオキシ - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 61 mg を得た。

#### 実施例 6

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ニトロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - アミノベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - アミノベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) 実施例 2 の (1) と同様に、3 - ニトロベンジルアルコールより得た粗の 3 - ニトロベンジル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 562 mg 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ヒドロキシ - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 380 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3 - ニトロベンジ

ルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 279 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.32 (3 H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.34 (3 H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.22-2.42 (2 H, m), 2.50 (2 H, dd,  $J = 2.7, 7.8$  Hz), 3.94-4.10 (1 H, m), 4.20-4.46 (4 H, m), 4.58 (1 H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.80 (1 H, d,  $J = 12.1$  Hz) 7.44-7.66 (2 H, m), 8.03-8.24 (2 H, m).

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ ; 459 ( $M + \text{Na}$ ) $^+$

(2) 実施例 2 の (2) と同様に (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3 - ニトロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 275 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ニトロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg を得た。

(3) 酢酸 0.21 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ニトロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に亜鉛粉末 10.1 mg を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。固体を濾別し、氷冷化飽和炭酸水素ナトリウムを添加した。酢酸エチルにて 2 回抽出した後、有機層を合わせて、0.5 M 炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: クロロホルム - エタノール = 30:1) にて精製し (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - アミノベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 96 mg を得た。

(4) 実施例 2 の (3) と同様に (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - アミノベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 90 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - アミノベンジルオキシ) - 6 - フルオロピ

シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 60 mg を得た。

#### 実施例 7

(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステルの合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル 120 mg に、-75℃にてジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 78  $\mu$ L を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。-75℃にて、ピリジン 48  $\mu$ L とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 39  $\mu$ L を滴下した後、氷冷下 25 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル 166 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.35 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.38 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.35-2.50 (2 H, m), 2.62-2.86 (2 H, m), 4.31 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.27-4.55 (2 H, m), 4.94-5.10 (1 H, m)

MS (FAB) (Pos)  $m/z$ ; 434 (M+H) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -31.2^\circ$  (C = 0.43%, クロロホルム)

(2) N, N-ジメチルホルムアミド 6.9 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg、18-クラウン-6 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌後、更に 45℃にて 3.5 日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩

化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2,6-ジエチルエステル 388mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.34 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.36 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.16 (1 H, dd,  $J = 2.9$  Hz, 14.9 Hz), 2.17-2.30 (1 H, m), 2.44 (1 H, dd,  $J = 3.1$  Hz, 8.1 Hz), 2.61 Hz (1 H, dd,  $J = 12.3$  Hz, 16.0 Hz), 2.80-2.99 (1 H, m), 4.29 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.34 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.48-4.64 (1 H, m)

MS (ESI) (Pos)  $m/z$ ; 324 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{25} = +6.4^\circ$  ( $C = 0.96\%$ , クロロホルム)

#### 実施例 8

（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3,4-ジクロロベンジルオキシ）-6-フルオロビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2,6-ジエチルエステル及び（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3,4-ジクロロベンジルオキシ）-6-フルオロビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-エチルエステルの合成

（1）実施例2の（1）と同様に、3,4-ジクロロベンジルアルコールより得た粗の3,4-ジクロロベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート 3.17g及び（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.98gより（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-（3,4-ジクロロベンジルオキシ）-6-フルオロ-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.31 (3 H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.33 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.22-2.52 (4 H, m), 3.91-4.05 (1 H, m), 4.29 (2 H, q,  $J = 7.3$  Hz),

4.18-4.44 (2 H, m), 4.42 (1 H, d,  $J = 11.9$  Hz), 4.64 (1 H, d,  $J = 11.9$  Hz), 7.06-7.14 (1 H, m), 7.34-7.50 (2 H, m).

MS(ESI)(Pos)m/z: 482 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{28} = -12.6^\circ$  ( $C = 1.14\%$ , クロロホルム)

(2) 実施例2の(2)と同様に(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル1.11gより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル878mgを得た。

(3) テトラヒドロフラン3.5mL及び水1.7mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-カルボン酸 2-エチルエステル150mgに水酸化リチウム水和物17.8mgを加え、氷冷下2時間攪拌した。1N塩酸0.45mLを加えた後、水で全量50mLに希釈し、イオン交換樹脂(AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、50%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-カルボン酸 2-エチルエステル107mgを得た。

#### 実施例9

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルイオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-カルボン酸 6-エチルエステル塩酸塩の合成

(1) 実施例2の(3)と同様に(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル304mgより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)

－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 195 mgを得た。

(2) エタノール 1. 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 114 mg、窒素雰囲気下、室温にて、塩化チオニル 88  $\mu$ L を加えた後、50℃にて1時間攪拌し、固体を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣にイソプロピルエーテル 1. 38 mL を加え室温にて17時間攪拌し、固体を濾取した。固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 6－エチルエステル・塩酸塩 114 mg を得た。

#### 実施例 10

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)－2－[(2' S)－(2'－アミノプロピオニル)アミノ]－3－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸・塩酸塩の合成

(1) ジクロロメタン 6. 9 mL に溶解した N－t－ブトキシカルボニル－L－アラニン 316 mg に、窒素雰囲気下－14℃にて、N－メチルモルホリン 184  $\mu$ L 及びクロロギ酸イソブチル 218  $\mu$ L を加え1分間攪拌した後、ジクロロメタン 6. 9 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 691 mg を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応溶液を 1 N 塩酸にて2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝2：1)にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)－2－[(2' S)－(2'－t－ブトキシカルボニルアミノプロピオニル)アミノ]－3－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－6－フルオロビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 902 mg を得た。



$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.25 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.28 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.34 (3 H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.39 (9 H, s), 2.18–2.31 (1 H, m), 2.32–2.54 (2 H, m), 3.08 (1 H, dd,  $J = 2.9$  Hz, 7.9 Hz), 3.86–4.04 (1 H, m), 4.06–4.16 (5 H, m), 4.42 (1 H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.65 (1 H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.76–4.96 (1 H, m), 7.06–7.24 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.1 Hz), 7.39 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J = 8.1$  Hz)

MS(ESI) (Nega)m/z; 630 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{24} = -33.6^\circ$  (C=0.42%, クロロホルム)

(2) テトラヒドロフラン6 mL溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)–2–[(2'S)–(2'–t–ブトキシカルボアミノプロピオニル)アミノ]–3–(3,4–ジクロロベンジルオキシ)–6–フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン–2,6–ジカルボン酸 ジエチルエステル45.5 mgに2.5 M水酸化リチウム水溶液6 mLを添加し、室温にて2日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて3回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)–2–[(2'S)–(2'–t–ブトキシカルボニルアミノプロピオニル)アミノ]–3–(3,4–クロロベンジルオキシ)–6–フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン–2,6–ジカルボン酸 6–リチウム–2–エチルエステル470 mgを得た。

水7.5 mLに溶解した粗の(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)–2–[(2'S)–(2'–t–ブチルオキシアミノプロピオニル)アミノ]–3–(3,4–クロロベンジルオキシ)–6–フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン–2,6–ジカルボン酸 6–リチウム 2–エチルエステル375 mgに、室温にて、水酸化リチウム水和物135 mgを加えた後、45℃にて8日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで10回洗浄し、氷冷下1 N塩酸にてpH 2に調整し、この水溶液を酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。

氷冷下にて、残渣に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液4.6 mLを添加し、室温にて15時間攪拌した。析出した固体を、濾取し固体を酢酸エチルにて洗浄し(1R,

2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - [ (2' S) - (2' - アミノプロピオニル) アミノ ] - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸・塩酸塩 138 mg を得た。

#### 実施例 11

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ-3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - [ (1' S) - (1' - ヒドロキシカルボニル-3' - メチルブチルカルバモイル) ] - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2 - カルボン酸の合成

(1) N, N - ジメチルホルムアミド 8.5 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド-3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 854 mg 及びロイシン エチルエステル塩酸塩 464 mg に、室温にて N - メチルホルムリン 261  $\mu$ L を添加後、氷冷下 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 378 mg 及び 1 - エチル-3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 464 mg を添加し、室温にて 12 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後、1 N 塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 8:1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド-3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - [ (1' S) - (1' - エトキシカルボニル-3' - メチルブチルカルバモイル) ] - 6 - フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2 - カルボン酸 エチルエステル 998 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (6 H, d,  $J = 5.5$  Hz), 1.29 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.30 (3 H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.52-1.80 (3 H, m), 2.26-2.57 (4 H, m), 3.86-4.02 (1 H, m), 4.22 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.10-4.38 (2 H, m), 4.42 (1 H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.50-4.66 (1 H, m), 4.65 (1 H, d,  $J = 12.2$  Hz), 6.79 (1 H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.11 (1 H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.1 Hz), 7.38 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J = 8.1$  Hz)

MS (ESI) (Nega)  $m/z$ : 571 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{28} = -20.0^\circ$  (C=0.39%, クロロホルム)

(2) 実施例2の(2)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-[(1'S)-(1'-エトキシカルボニル-3'-メチルブチルカルバモイル)]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 エチルエステル 996mg から (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-[(1'S)-(1'-エトキシカルボニル-3'-メチルブチルカルバモイル)]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 0.96 (6 H, d, J = 5.9 Hz), 1.29 (6 H, t, J = 7.1 Hz), 1.52-1.77 (3 H, m), 1.85 (2 H, s), 2.10-2.28 (2 H, m), 2.36-2.48 (2 H, m), 3.69-3.87 (1 H, m), 4.21 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.15-4.36 (2 H, m), 4.45 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.64 (1 H, d, J = 12.1), 4.55-4.69 (1 H, m), 6.77 (1 H, dd, J = 3.4, 8.0), 7.10 (1 H, dd, J = 1.8 Hz, 8.4 Hz), 7.38 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

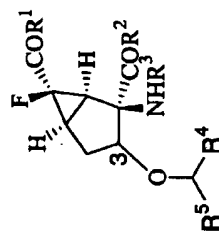
MS (ESI) (Nega)  $m/z$ : 545 (M-H)<sup>-</sup>


$[\alpha]_D^{22} = +2.4^\circ$  (C=0.65%, クロロホルム)

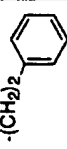

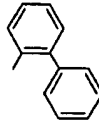
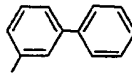
(3) 実施例2の(3)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-[(1'S)-(1'-エトキシカルボニル-3'-メチルブチルカルバモイル)]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 エチルエステル 400mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-[(1'S)-(1'-ヒドロキシカルボニル-3'-メチルブチルカルバモイル)]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 250mg を得た。

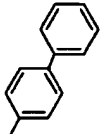
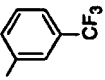

以下、実施例1、2、3、4、5、6、8、9、10及び11に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示す。

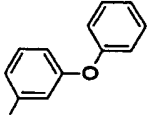
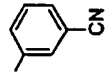
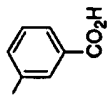
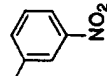
表 1

											
化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	3位絶 对配置	比旋光度 (1N NaOH 水溶液)	m.p.(°C) decom- position	MS	<sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O) δ (ppm)	合成 法
1	OH	OH	H	H	H	R	[α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = -58.0 (C = 0.43 %)	>199	ESI (Nega) 232 (M-H) <sup>-</sup>	2.33-2.44 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J=7.9, 13.1 Hz), 3.36 (3H, s), 3.96 (1H, dd, J=7.1, 13.1 Hz).	実施 例1
2	OH	OH	H	H	H	S	[α] <sub>D</sub> <sup>21</sup> = -49.7 (C = 0.20 %)	>171	ESI (Nega) 232 (M-H) <sup>-</sup>	2.04-2.15 (1H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.76-2.93 (1H, m), 3.35 (3H, s), 4.28-4.38 (1H, m).	実施 例1


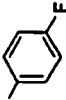


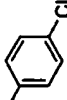
3	OH	OH	H	Et	H	R		>165	ESI (Nega) 260 (M-H) <sup>-</sup>	0.85 (3H, t, J=7.5Hz), 1.43-1.64 (2H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.34-2.47 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J=7.8, 13.5 Hz), 3.38-3.60 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m).	実施 例4
4	OH	OH	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	R	[α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> = -24.8 (C = 0.33%)	>170	ESI (Nega) 286 (M-H) <sup>-</sup>	1.38-1.84 (8H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J=8.0, 13.6 Hz), 3.97-4.13 (2H, m).	実施 例5
5	OH	OH	H	-CH=CH <sub>2</sub>		R	[α] <sub>D</sub> <sup>29</sup> = -34.1 (C = 1.01%)	>248	ESI (Nega) 258 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.44 (3H, m), 2.58 (1H, dd, J=7.5, 13.6 Hz), 4.01-4.10 (3H, m), 5.24(1H,d,J=10.4Hz), 5.31(1H,d,J=17.3Hz), 5.81-5.98 (1H, m).	実施 例2
6	OH	OH	H		H	R		>226	ESI (Nega) 308 (M-H) <sup>-</sup>	2.24-2.57 (4H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 4.56(1H,d,J=11.5Hz), 4.62(1H,d,J=11.5Hz), 7.41 (5H, s).	実施 例2



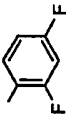
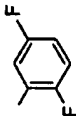

7	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -43.4$ (C = 0.14%)	>230	ESI (Nega) 336 (M-H) <sup>-</sup>	1.78-1.93 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.31-2.46 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J = 7.39, 13.4 Hz), 2.61-2.72 (1H, m), 3.40-3.61 (2H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 7.22-7.43 (5H, m).	実施 例1
8	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = -21.3$ (C = 0.47%)	>215	ESI (Nega) 322 (M-H) <sup>-</sup>	2.24-2.27 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.37-2.54 (2H, m), 4.08 (1H, dd, J = 7.6, 12.7 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.59 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.20-7.36 (4H, m).	実施 例2
9	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -25.6$ (C = 0.16%)	>180	ESI (Nega) 384 (M-H) <sup>-</sup>	2.20-2.27 (4H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.46 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.55 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.34-7.58 (9H, m).	実施 例2
10	OH	OH	H		H	R		>180	ESI (Nega) 384 (M-H) <sup>-</sup>	2.27-2.57 (4H, m), 4.06-4.19 (1H, m), 4.60-4.76 (2H, m), 7.41-7.74 (9H, m).	実施 例2

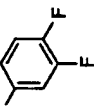
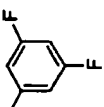
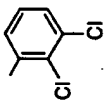
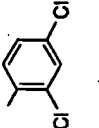
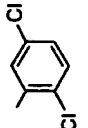
11	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = +6.87$ (C = 0.34%)	>215	ESI (Nega) 384 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.60 (4H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.60-4.74 (2H, m), 7.40-7.77 (9H, m).	実施 例2
12	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -12.6$ (C = 0.57%)	>220	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.54 (4H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.62(1H, d, J=12.1Hz), 4.70(1H, d, J=12.1Hz), 7.55-7.71 (4H, m).	実施 例2
13	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{24} = -8.4$ (C = 0.07%)	>165	ESI (Nega) 338 (M-H) <sup>-</sup>	2.24-2.46 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 7.5, 13.6 Hz), 3.85 (3H, s), 4.09 (1H, dt, J = 5.0, 7.5 Hz), 4.54(1H, d, J=11.7Hz), 4.61(1H, d, J=11.7Hz), 6.95-7.15 (3H, m), 7.38(1H, t, J = 8.1Hz).	実施 例2

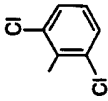
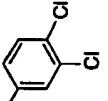
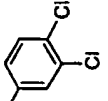
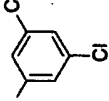
14	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -9.4$ (C = 0.36%)	>180	ESI (Nega) 400 (M-H) <sup>-</sup>	2.26-2.49 (4H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.53(1H,d,J=12.0Hz), 4.61(1H,d,J=12.0Hz), 7.05-7.26 (6H, m), 7.40-7.48 (3H, m).	実施 例2
15	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -11.8$ (C = 0.32%)	>184	ESI (Nega) 333 (M-H) <sup>-</sup>	2.26-2.54 (4H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 4.59(1H,d,J=12.0Hz), 4.46(1H,d,J=12.0Hz), 7.50(1H,t,J=7.9Hz), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.73(1H, d, J=7.9Hz), 7.76 (1H, s).	実施 例2
16	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -13.6$ (C = 0.23%)	>195	ESI (Nega) 352 (M-H) <sup>-</sup>	2.25-2.34 (2H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 4.04-4.18 (1H, m), 4.57-4.73 (2H, m), 7.40-7.64 (2H, m), 7.83-7.93 (2H, m).	実施 例2
17	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -14.1$ (C = 0.24%)	>234	ESI (Nega) 353 (M-H) <sup>-</sup>	2.24-2.34 (2H, m), 2.36-2.62 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.64-4.80 (2H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.18-8.28 (2H, m).	実施 例2

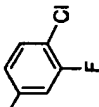
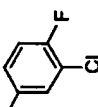
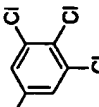
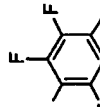


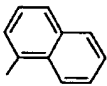
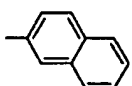

18	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -19.1$ (C = 0.26%, H <sub>2</sub> O)	>190	ESI (Nega) 323 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.32 (2H, m), 2.34-2.60 (2H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.48-4.66 (2H, m), 7.00-7.14 (3H, m), 7.32-7.41 (1H, m).	実施 例6
19	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = -18.9$ (C = 0.61%)	>239	ESI (Nega) 326 (M-H) <sup>-</sup>	2.29-2.54 (4H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.53(1H,d,J=11.5Hz), 4.60(1H,d,J=11.5Hz), 7.11-7.18 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m).	実施 例2
20	OH	OH	H		H	R		>195	ESI (Nega) 342 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.49 (3H, m), 2.57 (1H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 4.15-4.21 (1H, m), 4.66-4.82 (2H, m), 7.33-7.50 (4H, m).	実施 例2
21	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -12.5$ (C = 0.63%)	>220	ESI (Nega) 342 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.56 (4H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.55(1H,d,J=12.1Hz), 4.63(1H,d,J=12.1Hz), 7.31-7.44 (4H, m).	実施 例2
22	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = -8.0$ (C = 0.53%)	>220	ESI (Nega) 342 (M-H) <sup>-</sup>	2.29-2.54 (4H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 4.54(1H,d,J=11.7Hz), 4.61(1H,d,J=11.7Hz), 7.35-7.44 (4H, m).	実施 例2


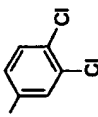
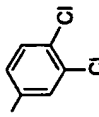
23	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = -11.7$ (C = 0.33%)	>250	FAB (Nega) 386 (M-H) <sup>-</sup>	2.20-2.48 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 4.04-4.12 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.61 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.30-7.59 (4H, m).	実施 例2
24	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -18.9$ (C = 0.21%)	>180	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.29-2.56 (4H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.63-4.76 (2H, m), 7.14-7.31 (3H, m).	実施 例2
25	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -8.7$ (C = 0.48%)	>170	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.55 (4H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m).	実施 例2
26	OH	OH	H		H	R		>200	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.57 (4H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.52-4.74 (2H, m), 7.07-7.24 (3H, m).	実施 例2
27	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -5.1$ (C = 0.26%)	>180	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.27-2.53 (4H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.64-4.77 (2H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.37-7.47 (1H, m).	実施 例2

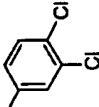
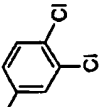
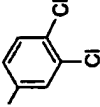
28	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -16.0$ (C = 1.07%)	>220	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.25-2.46 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 7.8, 12.8 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 6.6, 12.8 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.16-7.32 (3H, m).	実施 例2
29	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -14.4$ (C = 1.08%)	>185	ESI (Nega) 344 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.58 (4H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.62 (1H, d, J = 12.7 Hz), 6.87-7.01 (3H, m).	実施 例2
30	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{25} = -37.8$ (C = 0.40%)	>210	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.62 (4H, m), 4.13-4.23 (1H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 7.31-7.56 (3H, m).	実施 例2
31	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{24} = -21.1$ (C = 0.25%)	>215	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.60 (4H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.62-4.84 (2H, m), 7.37-7.54 (3H, m).	実施 例2
32	OH	OH	H		H	R		>195	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.62 (4H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.62-4.85 (2H, m), 7.32-7.56 (3H, m).	実施 例2

33	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -18.9$ (C = 0.42%)	>195	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.59 (4H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 4.76-5.45 (2H, m), 4.96(1H, d, J=10.9Hz), 7.29-7.48 (3H, m).	実施 例2
34	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -10.0$ (C = 1.02%)	>230	FAB (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.45 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J = 7.6, 13.4 Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.52(1H, d, J=12.1Hz), 4.60(1H, d, J=12.1Hz), 7.26-7.58 (3H, m).	実施 例2
35	OH	OH	H		H	S	$[\alpha]_D^{27} = -28.3$ (C = 0.33%)	>243	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.06 (1H, dd, J = 4.3, 14.8 Hz), 2.18-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.65-2.83 (1H, m), 4.48-4.58 (3H, m), 7.29(1H, d, J=7.9Hz), 7.54(1H, d, J=7.9Hz), 7.56 (1H, s).	実施 例2
36	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -9.4$ (C = 0.38%)	>180	ESI (Nega) 376 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.55 (4H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 4.52(1H, d, J=12.4Hz), 4.60(1H, d, J=12.4Hz), 7.34-7.44 (3H, m).	実施 例2

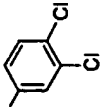


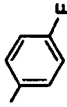
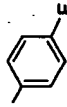
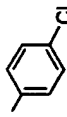
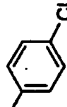
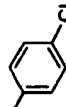
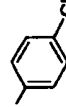
37	OH	OH	H		H	$[\alpha]_D^{27} = -8.7$ (C = 0.43%)	>276	ESI (Nega) 360 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.45 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 7.6, 13.4 Hz), 4.02-4.20 (1H, m), 4.54(1H,d,J=12.1Hz), 4.61(1H,d,J=12.1Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.44-7.53 (1H, m).	実施 例2
38	OH	OH	H		H	$[\alpha]_D^{25} = -17.6$ (C = 0.45%)	>174	ESI (Nega) 360 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.30 (2H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J = 7.8, 13.7 Hz), 4.06-4.18 (1H, m), 4.62-4.73 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m).	実施 例2
39	OH	OH	H		H	$[\alpha]_D^{29} = -4.1$ (C = 0.39%)	>189	ESI (Nega) 410 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.29 (2H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.51(1H,d,J=13.4Hz), 4.59(1H,d,J=13.4Hz), 7.51 (2H, s).	実施 例2
40	OH	OH	H		H		>250	ESI (Nega) 398 (M-H) <sup>-</sup>	2.22-2.58 (4H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.64-4.82 (2H, m).	実施 例2

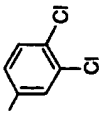
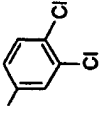
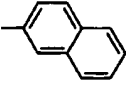
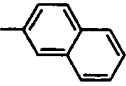
41	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = -25.7$ (C = 0.19%)	>185	ESI (Nega) 358 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.48 (4H, m), 4.15-4.21 (1H, m), 5.02(1H, d, J=11.9Hz), 5.09(1H, d, J=11.9Hz), 7.50-7.68 (4H, m), 7.94-8.05 (2H, m), 8.15(1H, d, J=8.1Hz).	実施 例2
42	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{30} = +5.7$ (C = 0.50%)	>210	ESI (Nega) 358 (M-H) <sup>-</sup>	2.25-2.55 (4H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.73-4.84 (2H, m), 7.58-7.61 (3H, m), 7.92-7.99 (4H, m).	実施 例2
43	OH	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -11.6$ (C = 0.36%)	>212	ESI (Nega) 314 (M-H) <sup>-</sup>	2.28-2.51 (4H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 4.77-4.79 (2H, m), 7.50(1H, dd, J=7.9Hz), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.73(1H, d, J=7.9Hz), 7.76 (1H, s).	実施 例2
44	OH	OH	H	Me	n-Pr	R	-	>170	ESI (Nega) 288 (M-H) <sup>-</sup>	0.80-0.94 (3H, m), 1.06-1.16 (3H, m), 1.20-1.42 (3H, m), 1.42-1.58 (1H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.43-3.63 (1H, m), 4.03-4.18 (1H, m).	実施 例5

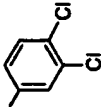
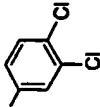
45	OH	OH	H		Me	R	-	>190	ESI (Nega) 322 (M-H) <sup>-</sup>	1.39 (3H x 5/12, d, J=6.5 Hz), 1.42 (3H x 7/12, d, J=6.5 Hz), 2.14-2.63 (4H, m), 3.76-3.85 (1H x 7/12, m), 3.88-3.97 (1H x 5/12, m), 4.53-4.70 (1H, m), 7.35-7.50 (5H, m).	実施例2
46	OH	OH	H		Me (R*)	R	$[\alpha]_D^{27} = +94.2$ (C = 0.95%)	>186	ESI (Nega) 390 (M-H) <sup>-</sup>	1.36 (3H, t, J=6.1Hz), 2.10-2.39 (4H, m), 3.84-3.97 (1H, m), 4.59 (1H, q, J=6.1Hz), 7.24 (1H, d, J=7.2Hz), 7.53 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=7.2Hz).	実施例3
47	OH	OH	H		Me (S*)	R	$[\alpha]_D^{27} = -62.1$ (C = 1.39%)	>167	ESI (Nega) 390 (M-H) <sup>-</sup>	1.38 (3H, d, J=6.4Hz), 2.21 (1H, dd, J = 2.7, 7.8 Hz), 2.24-2.32 (1H, m), 2.39-2.59 (2H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 4.54 (1H, q, J=6.4Hz), 7.30 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, d, J=8.2Hz), 7.56 (1H, s).	実施例3

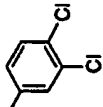
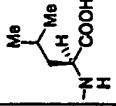
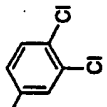
48	OH	OH	H		Et ( <i>R</i> <sup>*</sup> )	<i>R</i>	$[\alpha]_D^{25} = +68.4$ ( <i>C</i> = 1.04%)	>165	ESI (Nega) 404 (M-H) <sup>-</sup>	0.78 (3H, t, <i>J</i> =7.2Hz), 1.50-1.68 (1H, m), 1.70-1.89 (1H, m), 2.03-2.37 (4H, m), 2.38-2.62 (2H, m), 3.83-3.95 (1H, m), 4.34 (1H, t, <i>J</i> =6.8Hz), 7.26(1H, d, <i>J</i> =8.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.55(1H, d, <i>J</i> =8.2Hz).	実施 例3
49	OH	OH	H		Et ( <i>S</i> <sup>*</sup> )	<i>R</i>	$[\alpha]_D^{25} = -71.6$ ( <i>C</i> = 1.21%)	>170	ESI (Nega) 404 (M-H) <sup>-</sup>	0.81 (3H, t, <i>J</i> =7.3Hz), 1.52-1.70 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.06-2.36 (2H, m), 2.38-2.62 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.28 (1H, t, <i>J</i> =6.7Hz), 7.30(1H, d, <i>J</i> =8.2Hz), 7.56 (1H, s), 7.57(1H, d, <i>J</i> =8.2Hz).	実施 例3
50	OH	OH	H		n-Pr ( <i>R</i> <sup>*</sup> )	<i>R</i>	$[\alpha]_D^{25} = -63.3$ ( <i>C</i> = 1.07%)	>190	ESI (Nega) 418 (M-H) <sup>-</sup>	0.86 (3H, t, <i>J</i> =7.2Hz), 1.12-1.40 (2H, m), 1.46-1.64 (1H, m), 1.70-1.86 (1H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.38-2.64 (2H, m), 3.68-3.83 (1H, m), 4.36 (1H, t, <i>J</i> =6.6Hz), 7.30(1H, d, <i>J</i> =8.4Hz), 7.53-7.60 (2H, m).	実施 例3

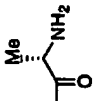
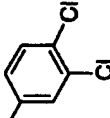




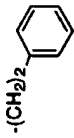

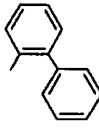
51	OH	OH	H		n-Pr (S*)	R	$[\alpha]_D^{30} = +63.9$ (C = 0.82%)	>188	ESI (Nega) 418 (M-H) <sup>-</sup>	0.84 (3H, t, J=7.4Hz), 1.04-1.38 (2H, m), 1.42-1.64 (1H, m), 1.70-1.86 (1H, m), 2.00-2.39 (4H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.42 (1H, t, J=6.8Hz), 7.27 (1H, d, J=9.5Hz), 7.50-7.59 (2H, m).	実施 例3
52	OH	OH	H			R	$[\alpha]_D^{26} = -29.8$ (C = 1.04%)	>230	ESI (Nega) 384 (M-H) <sup>-</sup>	2.23-2.53 (4H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 5.61 (1H, s), 7.35-7.44 (1H, m).	実施 例2
53	OH	OH	H			R	$[\alpha]_D^{24} = -24.5$ (C = 1.05%)	>190	ESI (Nega) 420 (M-H) <sup>-</sup>	2.25-2.42 (4H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 5.61 (1H, s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.37-7.43 (4H, m).	実施 例2
54	OH	OH	H			R		>215	ESI (Nega) 452 (M-H) <sup>-</sup>	2.25-2.49 (4H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 5.59 (1H, s), 7.34-7.44 (8H, m).	実施 例2
55	OH	OH	H			S	$[\alpha]_D^{27} = -25.3$ (C = 0.30%)	>260	ESI (Nega) 452 (M-H) <sup>-</sup>	1.98-2.12 (1H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.55-2.72 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 5.58 (1H, s), 7.33-7.47 (8H, m).	実施 例2

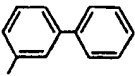
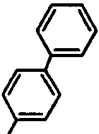
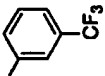
56	OH	OH	H			R	$[\alpha]_D^{31} = -5.1$ (C = 0.42%)	>206	ESI (Nega) 520 (M-H) <sup>-</sup>	2.26-2.47 (4H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 5.57 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.2Hz), 7.53 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, s).	実施 例2
57	OH	OH	H		Me (R*)	R	$[\alpha]_D^{22} = +72.4$ (C = 0.52%)	>185	ESI (Nega) 372 (M-H) <sup>-</sup>	1.47 (3H, d, J=6.4Hz), 2.05 (1H, dd, J = 7.6, 13.8 Hz), 2.10-2.16 (1H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 3.96 (1H, dt, J = 5.0, 7.6Hz), 4.75-4.80 (1H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.93-7.98 (3H, m).	実施 例3
58	OH	OH	H		Me (S*)	R	$[\alpha]_D^{22} = -36.1$ (C = 0.49%)	>188	ESI (Nega) 372 (M-H) <sup>-</sup>	1.49 (3H, d, J=6.4Hz), 2.20 (1H, dd, J = 2.0, 7.8Hz), 2.27-2.31 (1H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J = 7.5, 12.5 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.89-8.01 (4H, m).	実施 例3


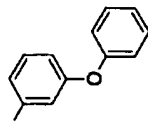
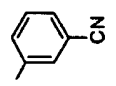
59	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = +12.9$ (C = 0.60%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 434 (M+H) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (3H, t, J=7.3Hz), 2.10-2.29 (2H, m), 2.30-2.54 (2H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.14-4.42 (4H, m), 4.47 (1H, d, J=12.1Hz), 4.64 (1H, d, J=12.1Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=1.8Hz), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz).	実施 例8
60*1	OEt	OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = -8.1$ (C = 0.24%)	>158	ESI (Nega) 404 (M-H) <sup>-</sup>	1.29 (3H, t, J=6.9Hz), 2.34-2.50 (2H, m), 2.52-2.68 (2H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.48-4.63 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.3Hz), 7.52 (1H, s).	実施 例8

61	OH	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{25} = -24.8$ (C = 0.35%)	>233	ESI (Nega) 404 (M-H) <sup>-</sup>	実施例9 1.31 (3H, t, J=7.3Hz), 2.26 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 2.30-2.33 (1H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J= 13.4, 7.32 Hz), 4.08-4.12 (1H, m), 4.29-4.42 (2H, m), 4.51 (1H, d, J=12.8Hz), 4.54 (1H, d, J=12.8Hz), 7.22 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, s).
62		OH	H		H	R	$[\alpha]_D^{25} = -7.6$ (C = 0.46%)	>190	ESI (Nega) 489 (M-H) <sup>-</sup>	実施例11 0.89-0.94 (6H, m), 1.62-1.71 (3H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J = 7.9, 14.0 Hz), 4.10-4.14 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 4.54 (1H, d, J=11.6Hz), 4.61 (1H, d, J=11.6Hz), 5.30 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s).

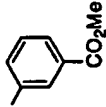
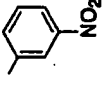
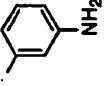
63 <sup>*1</sup>	OH	H			H	R	$[\alpha]_D^{26} = -56.7$ (C = 0.22%)	>260	ESI (Neg) 447 (M-H) <sup>-</sup>	1.49(3H, d, J=6.8Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.21-2.38 (1H, m), 2.44-2.56 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 4.50(1H, d, J=11.3Hz), 4.71(1H, d, J=11.3Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 7.50-7.58 (2H, m).	実施 例10
64	OEt	OBn	H	-CH=CH <sub>2</sub>	H	R	$[\alpha]_D^{26} = -17.4$ (C = 0.04%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 400 (M+H) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 2.06-2.52 (4H, m), 3.64-3.82 (1H, m), 3.92-4.14 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.08-5.37 (4H, m), 5.66-5.85 (1H, m), 7.30-7.48 (5H, m).	実施 例2
65	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 450 (M+Na) <sup>+</sup>	1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08-2.15 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 4.51(1H, d, J=11.7Hz), 4.61(1H, d, J=11.7Hz), 5.19(1H, d, J=12.8Hz), 5.30(1H, d, J=12.5Hz), 7.20-7.38 (10H, m).	実施 例2




66	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -2.2$ (C = 0.31%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 366 (M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.38 (6H, m), 2.08-2.48 (4H, m), 3.68-3.85 (1H, m), 4.15-4.40 (4H, m), 4.44-4.65 (2H, m), 7.21-7.42 (5H, m).	実施 例2
67	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{24} = -16.0$ (C = 0.47%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 416 (M+Na) <sup>+</sup>	1.25-1.39 (6H, m), 1.72-2.70 (8H, m), 3.34-3.70 (3H, m), 4.14-4.44 (4H, m), 7.12-7.34 (5H, m).	実施 例1
68	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 464 (M+Na) <sup>+</sup>	1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08-2.45 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 4.47(1H, d, J=11.7Hz), 4.58(1H, d, J=11.7Hz), 5.20(1H, d, J=12.4Hz), 5.30(1H, d, J=12.4Hz), 6.98-7.40 (9H, m).	実施 例2
69	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 526 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.08-2.35 (4 H, m), 3.85-4.00 (1 H, m), 4.27(2H, q, J=7.2Hz), 4.30-4.55 (2H, m), 5.20(1H, d, J=12.2Hz), 5.34(1H, d, J=12.2Hz), 7.26-7.58 (14H, m).	実施 例2

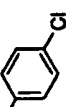
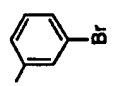
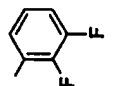
70	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 526 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.33 (3H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 4.57(1H,d,J=11.8Hz), 4.69(1H,d,J=11.8Hz), 5.19(1H,d,J=12.4Hz), 5.30(1H,d,J=12.4Hz), 7.16-7.58 (14H, m).	実施 例2
71	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 526 (M+Na) <sup>+</sup>	1.22-1.34 (3H, m), 2.08-2.50 (4H, m), 3.74-3.88 (1H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 4.55(1H,d,J=11.7Hz), 4.68(1H,d,J=11.7Hz), 5.20(1H,d,J=12.4Hz), 5.32(1H,d,J=12.4Hz), 7.20-7.62 (14H, m).	実施 例2
72	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 518 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.45 (4H, m), 3.73-4.85 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.2 Hz), 4.54(1H,d,J=12.0Hz), 4.70(1H,d,J=12.0Hz), 5.19(1H,d,J=12.4Hz), 5.29(1H,d,J=12.4Hz), 7.26-7.51 (9H, m).	実施 例2

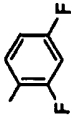
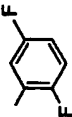
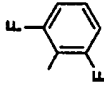
73	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 480 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.40 (3H, m), 2.05-2.45 (4H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.49(1H,d,J=11.7Hz), 4.58(1H,d,J=11.7Hz), 5.20(1H,d,J=12.2Hz), 5.30(1H,d,J=12.2Hz), 6.80-7.40 (8H, m).	実施 例2
74	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 542 (M+Na) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.06-2.46 (4H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 4.48(1H,d,J=12.1Hz), 4.60(1H,d,J=12.1Hz), 5.14(1H,d,J=12.3Hz), 5.23(1H,d,J=12.3Hz), 6.76-7.40 (14H, m).	実施 例2
75	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = +10.9$ (C = 0.41%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 413 (M+Na) <sup>+</sup>	1.21-1.38 (6H, m), 2.12-2.54 (4H, m), 3.71-3.88 (1H, m), 4.19-4.35 (4H, m), 4.55(1H,d,J=12.5Hz), 4.73(1H,d,J=12.5Hz), 7.36-7.62 (4H, m).	実施 例2

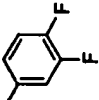
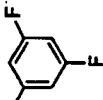
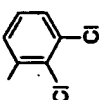
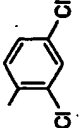


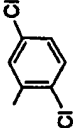
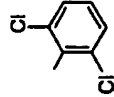
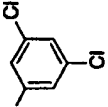
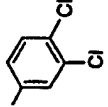
76	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{27} = -6.0$ (C = 0.66%, EtOH)	oil	ESI (Pos) 446 (M+Na) <sup>+</sup>	1.24-1.36 (6H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 3.70-3.86 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.14-4.42 (4H, m), 4.56(1H,d,J=12.1Hz), 4.72(1H,d,J=12.1Hz), 7.33-7.52 (2H, m), 7.90-8.01 (2H, m).	実施 例2
77	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{22} = -3.4$ (C = 0.56%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 433 (M+Na) <sup>+</sup>	1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 2.14-2.32 (2H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 3.74-3.92 (1H, m), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.17-4.46 (2H, m), 4.62(1H,d,J=12.3Hz), 4.81(1H,d,J=12.3Hz), 7.44-7.64 (2H, m), 8.09-8.20 (2H, m).	実施 例6
78	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{23} = -27.0$ (C = 0.26%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 403 (M+Na) <sup>+</sup>	1.30 (6H, t, J=7.1Hz), 2.04-2.28 (2H, m), 2.32-2.50 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 4.14-4.38 (4H, m), 4.44(1H,d,J=11.8Hz), 4.55(1H,d,J=11.8Hz), 6.53-6.70 (3H, m), 7.02-7.18 (1H, m).	実施 例6

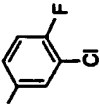
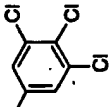
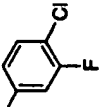
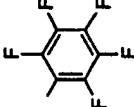
79	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 468 (M+Na) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 2.08-2.45 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, q, J=7.3Hz), 4.46 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.59 (1H, d, J=11.5Hz), 5.18 (1H, d, J=12.4Hz), 5.31 (1H, d, J=12.4Hz), 6.94-7.37 (9H, m).	実施 例2
80	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 484 (M+Na) <sup>+</sup>	1.10-1.25 (3H, m), 2.10-2.55 (4H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 4.24 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.55-4.70 (2 H, m), 5.19 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.29 (1H, d, J=12.4 Hz), 7.19-7.35 (9H, m).	実施 例2
81	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 484 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.45 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, q, J=7.2Hz), 4.47 (1H, d, J=12.0Hz), 4.60 (1H, d, J=12.0Hz), 5.19 (1H, d, J=12.3Hz), 5.31 (1H, d, J=12.3Hz), 7.22-7.36 (9H, m).	実施 例2

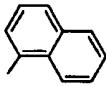
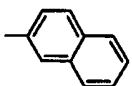

82	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 484 (M+Na) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 2.12-2.16 (1H, m), 2.24-2.27 (1H, m), 2.36-2.41 (2H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 4.45(1H, d, J=11.7Hz), 4.58(1H, d, J=11.7Hz), 5.17(1H, d, J=12.3Hz), 5.29(1H, d, J=12.3Hz), 7.12-7.35 (9H, m).	実施 例2
83	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 530 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.38 (3H, m), 2.08-2.47 (4H, m), 3.70-3.88 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.45(1H, d, J=12.0Hz), 4.60(1H, d, J=12.0Hz), 5.18(1H, d, J=12.3Hz), 5.30(1H, d, J=12.3Hz), 7.08-7.45 (9H, m).	実施 例2
84	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 464(M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.2Hz), 4.55-4.73 (2H, m), 5.18(1H, d, J=12.4Hz), 5.29(1H, d, J=12.4Hz), 6.98-7.36 (8H, m).	実施 例2

85	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 518(M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.2Hz), 4.45-4.65 (2H, m), 5.17(1H,d,J=12.4Hz), 5.28(1H,d,J=12.4Hz), 6.73-6.81 (2H, m), 7.21-7.35 (6H, m).	実施 例2
86	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 464(M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.55 (4H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.54(1H,d,J=12.7Hz), 4.63(1H,d,J=12.7Hz), 5.19(1H,d,J=12.4Hz), 5.31(1H,d,J=12.4Hz), 6.90-7.37 (8H, m).	実施 例2
87	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 486 (M+Na) <sup>+</sup>	1.10-1.33 (3H, m), 2.08-2.45 (4H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.60(1H,d,J=12.0Hz), 4.73(1H,d,J=12.0Hz), 5.18(1H,d,J=12.3Hz), 5.28(1H,d,J=12.3Hz), 6.88(2H, t, J=7.5 Hz), 7.20-7.40 (6H, m).	実施 例2

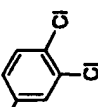
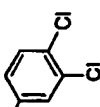

88	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 486 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 5.20(1H,d,J=12.2Hz), 5.32(1H,d,J=12.2Hz), 6.93-7.34 (8H, m).	実施 例2
89	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 486 (M+Na) <sup>+</sup>	1.18-1.38 (3H, m), 2.09-2.50 (4H, m), 3.68-3.85 (1H, m), 4.15-4.32 (2H, m), 4.40-4.68 (2H, m), 5.12-5.18 (2H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m).	実施 例2
90	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 518 (M+Na) <sup>+</sup>	1.22-1.36 (3H, m), 2.12-2.58 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.52-4.70 (2H, m), 5.12-5.35 (2H, m), 7.06-7.43 (8H, m).	実施 例2
91	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 496(M+H) <sup>+</sup>	1.19-1.40 (3H, m), 2.10-2.58 (4H, m), 3.65-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.52-4.58 (2H, m), 5.16(1H,d,J=12.5Hz), 5.30(1H,d,J=12.5Hz), 7.10-7.30 (8H, m).	実施 例2

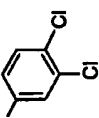
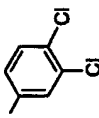
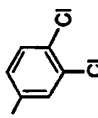
92	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 518 (M+Na) <sup>+</sup>	1.23-1.38 (3H, m), 2.10-2.58 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.20-4.33 (2H, m), 4.48-4.70 (2H, m), 5.15-5.38 (2H, m), 7.13-7.43 (8H, m).	実施 例2
93	OEt	OBn	H		H	R		oil		1.23-1.33 (3H, m), 2.05-2.50 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.23 (2H, q, J=7.2Hz), 4.76 (1H, d, J=10.7Hz), 4.87 (1H, d, J=10.7Hz), 5.16 (1H, d, J=12.4Hz), 5.25 (1H, d, J=12.4Hz), 7.15-7.34 (8H, m).	実施 例2
94	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 496(M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.05-2.50 (4H, m), 3.68-3.85 (1H, m), 4.18-4.35 (2H, m), 4.38-4.65 (2H, m), 5.05-5.38 (2H, m), 7.05-7.45 (8H, m).	実施 例2
95	OEt	OEt	H		H	S	$[\alpha]_D^{22} = +11.6$ (C = 0.50%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 456 (M+Na) <sup>+</sup>	1.24-1.40 (6H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.18-4.34 (4H, m), 4.43 (1H, d, J=12.5Hz), 4.53 (1H, d, J=12.5Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m).	実施 例2

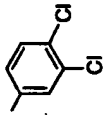


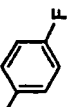
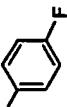
96	OEt	OBn	H		H	R	$[\alpha]_D^{28} = -1.5$ (C = 1.15%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 480(M+H) <sup>+</sup>	1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 2.06-2.54 (4H, m), 3.73-3.92 (1H, m), 4.24(2H, q, J=7.3Hz), 4.53-4.72 (2H, m), 5.17(1H, d, J=12.3Hz), 5.30(1H, d, J=12.3Hz), 6.94-7.40 (8H, m).	実施 例2
97	OEt	OEt	H		H	R		oil	ESI (Pos) 490 (M+Na) <sup>+</sup>	1.32 (6H, t, J=7.1Hz), 2.18-2.46 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.15-4.40 (4H, m), 4.45(1H, d, J=12.3Hz), 4.64(1H, d, J=12.3Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, s).	実施 例2
98	OEt	OBn	H		H	R	$[\alpha]_D^{29} = +11.9$ (C = 1.05%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 480(M+H) <sup>+</sup>	1.31(3H, t, J = 7.3Hz), 2.10-2.48 (4H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.25(2H, q, J=7.3Hz), 4.44(1H, d, J=12.1Hz), 4.60(1H, d, J=12.1Hz), 5.18(1H, d, J=12.1Hz), 5.32(1H, d, J=12.1Hz), 6.86-7.06 (2H, m), 7.28-7.38 (6H, m).	実施 例2
99	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{26} = +4.5$ (C = 0.44%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 456(M+H) <sup>+</sup>	1.20-1.39 (6H, m), 2.10-2.54 (4H, m), 3.70-3.86 (1H, m), 4.16-4.40 (4H, m), 4.52-4.82 (2H, m).	実施 例2

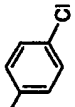
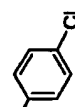
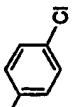
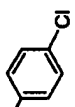
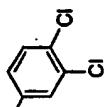
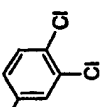
100	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 500 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.32 (3H, m), 2.05-2.40 (4H, m), 3.80-3.91 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.95 (1H, d, J=12.0Hz), 5.03 (1H, d, J=12.0Hz), 5.15 (1H, d, J=12.4Hz), 5.26 (1H, d, J=12.4Hz), 7.20-7.54 (9H, m), 7.78-7.89 (2H, m), 7.95-8.04 (1H, m).	実施 例2
101	OEt	OBn	H		H	R		oil	ESI (Pos) 500 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (3H, m), 2.10-2.48 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.66 (1H, d, J=11.8Hz), 4.77 (1H, d, J=11.8Hz), 5.20 (1H, d, J=12.3Hz), 5.32 (1H, d, J=12.3Hz), 7.22-7.83 (12H, m).	実施 例2
102	OEt	OEt	H		H	R	$[\alpha]_D^{25} = +1.7$ (C = 0.42%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 394 (M+Na) <sup>+</sup>	1.23-1.40 (6H, m), 2.05-2.45 (4H, m), 3.68-3.85 (1H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 4.65-4.85 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.23-7.33 (1H, m).	実施 例2
103	OEt	OEt	H	Me	n-Pr	R	—	oil	ESI (Pos) 368 (M+Na) <sup>+</sup>	0.82-0.94 (3H, m), 1.02-1.10 (3H, m), 1.16-1.46 (10H, m), 2.06-2.44 (4H, m), 3.32-3.78 (2H, m), 4.12-4.40 (4H, m).	実施 例5



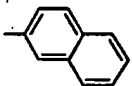
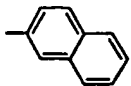
104	OEt	OBn	H		Me (R*)	R	$[\alpha]_D^{25} = +39.9$ (C = 1.37%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 532 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.35 (6H, m), 2.00-2.40 (4H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 4.67(1H, q, J=6.6Hz), 5.21(1H, d, J=12.4Hz), 5.38(1H, d, J=12.4Hz), 6.99-7.45 (8H, m).	実施 例3
105	OEt	OBn	H		Me (S*)	R	$[\alpha]_D^{25} = -34.2$ (C = 1.12%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 532 (M+Na) <sup>+</sup>	1.22-1.33 (6H, m), 2.08-2.50 (4H, m), 3.48-3.62 (1H, m), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 4.36(1H, q, J=6.4Hz), 5.15(1H, d, J=12.4Hz), 5.31(1H, d, J=12.4Hz), 7.04-7.46 (8H, m).	実施 例3
106	OEt	OBn	H		Me	R	-	oil	ESI (Pos) 464 (M+Na) <sup>+</sup>	1.20-1.38 (3H, m), 1.91-2.45 (7H, m), 3.44-3.70 (1H, m), 4.06-4.26 (2H, m), 4.30-4.71 (1H, m), 5.11-5.41 (2H, m), 7.12-7.49 (10H, m).	実施 例2

107	OEt	OBn	H		Et (R*)	R	$[\alpha]_D^{28} = +39.0$ (C = 1.09%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 524(M+H) <sup>+</sup>	0.77 (3H, t, J=7.4Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.36-1.78 (2H, m), 1.92-2.34 (4H, m), 3.40-3.66 (1H, m), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.37(1H, t, J=6.6 Hz), 5.21(1H, d, J=12.4Hz), 5.39(1H, d, J=12.4Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.24-7.50 (7H, m).	実施 例3
108	OEt	OBn	H		Et (S*)	R	$[\alpha]_D^{27} = -47.7$ (C = 1.05%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 546 (M+Na) <sup>+</sup>	0.77 (3H, t, J=7.5Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42-1.70 (2H, m), 2.08-2.48 (4H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 5.17-5.32 (2H, m), 7.03-7.13 (1H, m), 7.29-7.49 (7H, m).	実施 例3
109	OEt	OBn	H		n-Pr (R*)	R	$[\alpha]_D^{26} = -40.7$ (C = 1.16%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 560 (M+Na) <sup>+</sup>	0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.08-1.50 (7H, m), 2.08-2.50 (4H, m), 3.35-3.58 (1H, m), 4.03-4.34 (3H, m), 5.23 (2H, s), 7.02-7.12 (1H, m), 7.27-7.48 (7H, m).	実施 例3

110	OEt	OBn	H		n-Pr (S*)	R	$[\alpha]_D^{27} = +39.0$ (C = 0.96%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 560 (M+Na) <sup>+</sup>	0.84 (3H, t, J=7.0Hz), 1.06-1.46 (7H, m), 1.88-2.36 (4H, m), 3.48-3.72 (1H, m), 4.06-4.28 (2H, m), 4.36-4.47 (1H, m), 5.20(1H,d,J=12.3Hz), 5.40(1H,d,J=12.3Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.31-7.50 (7H, m).	実施 例3
111	OEt	OBn	H			R		oil	ESI (Pos) 526 (M+Na) <sup>+</sup>	1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.01-2.44 (4H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.20(2H, q, J=7.2Hz), 5.12(1H,d,J=12.4Hz), 5.30(1H,d,J=12.4Hz), 5.47 (1H, s), 7.17-7.41 (15H, m).	実施 例2
112	OEt	OBn	H			R		oil	ESI (Pos) 562 (M+Na) <sup>+</sup>	1.23-1.33 (3H, m), 2.08-2.40 (4H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 5.13(1H,d,J=12.3Hz), 5.29(1H,d,J=12.3Hz), 5.47 (1H, s), 6.92-6.99 (4H, m), 7.12-7.19 (4H, m), 7.31 (5H, s).	実施 例2

113	OEt	OBn	H			R		oil	ESI (Pos) 594 (M+Na) <sup>+</sup>	1.23-1.33 (3H, m), 2.05-2.40 (4H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.21(2H, q, J=7.2Hz), 5.12(1H,d,J=12.4Hz), 5.28(1H,d,J=12.4Hz), 5.47 (1H, s), 7.09-7.31 (13H, m).	実施 例2
114	OEt	OEt	H			S	$[\alpha]_D^{26} = -19.1$ (C = 0.47%, CHCl <sub>3</sub> ) -	oil	ESI (Pos) 532 (M+Na) <sup>+</sup>	1.12-1.39 (6H, m), 1.80-2.28 (2H, m), 2.41-2.69 (2H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 4.09-4.34 (4H, m), 5.39 (1H, s), 7.10-7.37 (8H, m).	実施 例2
115	OEt	OBn	H			R	$[\alpha]_D^{30} = +41.0$ (C = 0.69%, CHCl <sub>3</sub> )	oil	ESI (Pos) 640(M+H) <sup>+</sup>	1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 2.01-2.51 (4H, m), 3.62-3.80 (1H, m), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 5.13(1H,d,J=12.1Hz), 5.29(1H,d,J=12.1Hz), 5.52 (1H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.20-7.28 (9H, m).	実施 例2

75

116	OEt	OBn	H		Me ( <i>R</i> <sup>*</sup> )	<i>R</i>		oil	ESI (Pos) 514 (M+Na) <sup>+</sup>	1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.37(3H, d, J=6.4Hz), 1.98-2.37 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.84(1H, q, J=6.4Hz), 5.23(1H, d, J=12.3Hz), 5.42(1H, d, J=12.3Hz), 7.32-7.84 (12H, m).	実施 例3
117	OEt	OBn	H		Me ( <i>S</i> <sup>*</sup> )	<i>R</i>		oil	ESI (Pos) 514 (M+Na) <sup>+</sup>	1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39(3H, d, J=6.6Hz), 2.07-2.53 (4H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.53(1H, q, J=6.6Hz), 5.18(1H, d, J=12.4Hz), 5.35(1H, d, J=12.4Hz), 7.34-7.84 (12H, m).	実施 例3

\*1 : 塩酸塩

試験例1 (被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞でのcAMP蓄積に及ぼす効果(拮抗作用))

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地[1% proline, 50 units/ml penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)]を用いて  $1.26 \times 10^4$  cells/well/0.32 cm<sup>2</sup>/150 µlの割合で96穴プレートに播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub>下で2日間培養を行った。その後、L-glutamine free 培地に交換し、4時間後に上清を吸引除去し、150 µlのPBS (+) - IBMX (10mM PBS (-), 1mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM IBMX) を添加して、20分間、37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60 µlの10<sup>-5</sup>M Forskolin、30 µM グルタミン酸、10<sup>-10</sup>~10<sup>-4</sup>Mの被検体を含有したPBS (+) - IBMXを添加して15分間、37℃で5%CO<sub>2</sub>存在下インキュベーションを行い、グルタミン酸のForskolin刺激cAMP蓄積量抑制に対する被検薬の拮抗効果の検討を行った(コントロールは、化合物無添加の条件とする。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))). 100 µlの氷冷エタノールを添付して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固し、-20℃で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社)を用いてcAMP量を定量した。各cAMP量からコントロールの値を差し引いた。10<sup>-5</sup>M Forskolin 刺激によるcAMP増加に対する30 µMグルタミン酸の抑制を50%拮抗する被検薬の濃度IC<sub>50</sub>値を求めた。

本発明化合物式[I]中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水酸基で、R<sup>3</sup>が水素原子で示される化合物、すなわち表1中の化合物1-58は本試験例に記載の測定において、IC<sub>50</sub>値が500 nM以下の強い拮抗作用を示した。例えば、化合物1、6、22、28、34、42、52は、それぞれ229 nM、131 nM、29.1 nM、40.8 nM、20.0 nM、22.7 nM、24.4 nMのIC<sub>50</sub>値を示した。

試験例2 (被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞での[<sup>3</sup>H]MGS0008受容体結合試験に及ぼす効果)

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, 50  $\mu$ g/ml streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)] で T-225 フラスコに播種し、37℃、5% CO<sub>2</sub> 下で培養を行った。コンフルエントの状態ではPBS (-) で2回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、4℃、1000×g、15分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さは、-80℃で保存した。用時溶解して、50mM Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで20秒間ホモジナイズ後、4℃、48,000×g、20分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に37℃、15分間インキュベートし、4℃、48,000×g、20分間遠心分離を行った。さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に50mM Tris-HCl緩衝液 (2mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) でホモジナイズして膜画分を得た。受容体結合試験は、膜濃度50~200  $\mu$ g/0.5ml assayの範囲で行った。膜画分に被検薬と3nM [<sup>3</sup>H]MGS0008を添加して、25℃で1時間インキュベーションを行った。Brandel cell harvesterを用いて0.3% polyethylenimineに予め浸したWhatman GF/Cフィルター上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷50mM Tris-HCl緩衝液 (2mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 3mlで3回洗浄した。得られたフィルターに10mlのAquasol-2を添加して6時間以上放置して、Beckman LS6000液体シンチレーションカウンターで蛍光活性を測定した。非特異的結合は10  $\mu$ M LY354740存在下で測定し、各結合量から差し引いた。溶媒による [<sup>3</sup>H]MGS0008結合量に対して50%抑制する被検薬の濃度IC<sub>50</sub>値を求めた。

本発明化合物式 [I] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>及び水酸基でR<sup>3</sup>が水素原子で示される化合物、すなわち表1中の化合物1-58は本試験例に記載の測定において、mGluR2受容体に対しIC<sub>50</sub>値が100nM以下の強い結合作用を示した。

#### 試験例3 (ラット強制水泳試験による抗うつ作用の評価)

- (1) 実験動物には雄性SD系ラット(体重220-240g 日本チャールスリバー)を使用した。
- (2) 被験薬物には、下記化合物を使用した。

LY 3 4 1 4 9 5 (Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 358-378) :  
(2S)-2-アミノ-2-((1S, 2S)-2-カルボキシシクロプロピ-1-イル)-3-(9-キサントイル)プロピオン酸

((2S)-2-Amino-2-((1S, 2S)-2-carboxycycloprop-1-yl)-3-(9-xanthyl)propanoic acid)

化合物 3 4 : (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

((1S, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-3-(3, 4-dichlorobenzyloxy)-6-fluorobicyclo[3. 1. 0]hexane-2, 6-dicarboxylic acid)

(3) 強制水泳試験はP o r s o l tらにより報告された方法に少し修正を加えて実施した(European Journal of Pharmacology 1978, 47, 379-391)。すなわち、ラットを30cmの深さの水の入ったシリンダーに入れ、まず、15分間の強制水泳を実施し、24時間経過後に5分間の強制水泳試験(本試験)を実施した。そして、この本試験における無動化時間を測定し、被験薬物の抗うつ作用を評価した。

なお、投与群には、LY 3 4 1 4 9 5 及び化合物 3 4 の各被験薬を1/15Mのリン酸緩衝液に溶解し、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kgの割合で本試験の24時間前及び1時間前に2度腹腔内投与した。また、溶媒群には、1/15Mのリン酸緩衝のみを同じように腹腔内投与した。

(4) 図1及び2における記号\*及び\*\*は、それぞれダンネット検定により有意差検定を行ったとき、 $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$ で1/15Mのリン酸緩衝液である溶媒群と比較して優位差があることを示している。よって、図1及び2より、溶媒群と比較して、被験薬であるLY 3 4 1 4 9 5 及び化合物 3 4 を腹腔内投与した群は、無動化時間を用量依存的に有意に減少させ、優れた抗うつ作用を奏することが明らかとなった。このことは、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物が抗うつ薬として有用であることを示している。



### 産業上の利用可能性

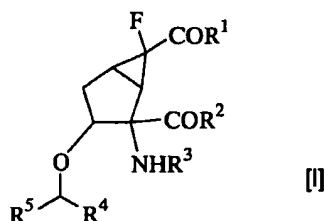
本発明により、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬がうつ症状に有効であることが明らかとなり、新しいタイプの抗うつ薬を提供することが可能となった。

また、本発明の態様の一つである 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体の強力な拮抗薬となる。従って、統合失調症（精神分裂病）、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な医薬品の提供も可能となった。

## 請求の範囲

1. グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分とする抗うつ薬。

2. 式[I]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水酸基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{2-6}$ アルコキシ基、アミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個のヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、あるいは、 $NR^6-CHR^7-A-CO_2R^8$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、フェニル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシフェニル基、ヒドロキシフェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ナフチル $C_{1-6}$ アルキル基、芳香族複素環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{2-6}$ アルキル基、グアニジノ $C_{2-6}$ アルキル基、メルカプト $C_{2-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を示し、あるいは、 $R^6$ 及び $R^7$ は互いに結合して、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を形

成する基を示し、互いに結合して環状アミノ基を形成することもできる。 $R^8$ は水素原子又はカルボキシル基の保護基を示し、Aは単結合、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を示す。)で表される天然型又は非天然型アミノ酸残基を示し、 $R^3$ は、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、又は $R^9-NH-A-CH(R^7)-CO$  ( $R^7$ 、Aは前記と同義であり、 $R^9$ は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。)で表されるアミノ酸残基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ原子を1つ以上含む5員複素芳香環、あるいは、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。さらに、 $R^4$ 及び $R^5$ は、互いに結合して環状構造を形成することもできる。]

で表される2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

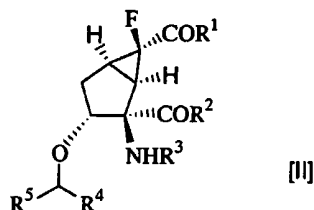
3. 前記式[I]中、 $R^1$ 及び $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第2項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

4. 前記式[I]中、 $R^1$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第2項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. 前記式[I]中、 $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第2項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

6. 前記式 [I] 中、 $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基である請求の範囲第2項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

# 7. 式 [II]



[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって、水酸基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ヒドロキシ  $C_{2-6}$  アルコキシ基、アミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個のヒドロキシ  $C_{2-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって 1 若しくは 2 個の  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基によって置換されたアミノ基、あるいは、 $NR^6-CHR^7-A-CO_2R^8$  ( $R^6$  及び  $R^7$  は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルキル基、フェニル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシフェニル基、ヒドロキシフェニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ナフチル基、ナフチル  $C_{1-6}$  アルキル基、芳香族複素環  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ  $C_{2-6}$  アルキル基、グアニジノ  $C_{2-6}$  アルキル基、メルカプト  $C_{2-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、あるいは、 $R^6$  及び  $R^7$  は互いに結合して、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を形成する基を示し、互いに結合して環状アミノ基を形成することもできる。 $R^8$  は水素原子又はカルボキシ基の保護基を示し、A は単結合、メチレン基、エチレン基、

又はプロピレン基を示す。) で表される天然型又は非天然型アミノ酸残基を示し、 $R^3$ は、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、又は $R^9-NH-A-CH(R^7)-CO$  ( $R^7$ 、 $A$ は前記と同義であり、 $R^9$ は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。) で表されるアミノ酸残基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ原子を1つ以上含む5員複素芳香環、あるいは、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。さらに、 $R^4$ 及び $R^5$ は、互いに結合して環状構造を形成することもできる。]

で表される2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

8. 前記式 [II] 中、 $R^1$ 及び $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. 前記式 [II] 中、 $R^1$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 前記式 [II] 中、 $R^1$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^2$ が $C_{1-10}$ アルコキシ基又は1個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

11. 前記式〔II〕中、 $R^1$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^2$ が $NH-CHR^1-CO_2H$ である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

12. 前記式〔II〕中、 $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

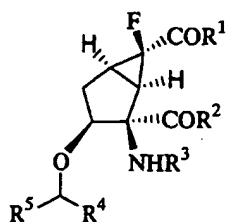
13. 前記式〔II〕中、 $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^1$ が $C_{1-10}$ アルコキシ基又は1個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

14. 前記式〔II〕中、 $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^1$ が $NH-CHR^1-CO_2H$ である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

15. 前記式〔II〕中、 $R^1$ 及び $R^2$ が水酸基である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

16. 前記式〔II〕中、 $R^1$ 及び $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ が $H_2N-CHR^1-CO$ である請求の範囲第7項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

## 17. 式 [III]



[III]

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、水酸基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{2-6}$ アルコキシ基、アミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個のヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、同一又は異なって1若しくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基、あるいは、 $NR^6-CHR^7-A-CO_2R^8$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、フェニル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシフェニル基、ヒドロキシフェニル $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ナフチル $C_{1-6}$ アルキル基、芳香族複素環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{2-6}$ アルキル基、グアニジノ $C_{2-6}$ アルキル基、メルカプト $C_{2-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基を示し、あるいは、 $R^6$ 及び $R^7$ は互いに結合して、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を形成する基を示し、互いに結合して環状アミノ基を形成することもできる。 $R^8$ は水素原子又はカルボキシル基の保護基を示し、Aは単結合、メチレン基、エチレン基、又はプロピレン基を示す。) で表される天然型又は非天然型アミノ酸残基を示し、 $R^3$ は、 $C_{1-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、ヒドロキシカルボニル $C_{1-6}$ アシル基、又は $R^9-NH-A-CHR^7-CO$  ( $R^7$ 、Aは前記と同義であり、 $R^9$

は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。) で表されるアミノ酸残基を示し、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ原子を1つ以上含む5員複素芳香環、あるいは、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。さらに、 $R^4$  及び  $R^5$  は、互いに結合して環状構造を形成することもできる。] で表される2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

18. 前記式 [III] 中、 $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

19. 前記式 [III] 中、 $R^1$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20. 前記式 [III] 中、 $R^1$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が  $C_{1-10}$  アルコキシ基または1個のフェニル基で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ基である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物

21. 前記式 [III] 中、 $R^1$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が  $NH-CHR^7-CO_2H$  である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、そ



の医薬上許容される塩又はその水和物。

22. 前記式 [Ⅲ] 中、 $R^2$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

23. 前記式 [Ⅲ] 中、 $R^2$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子であり、 $R^1$  が  $C_{1-10}$  アルコキシ基または1個のフェニル基で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ基である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

24. 前記式 [Ⅲ] 中、 $R^2$  が水酸基であり、 $R^3$  が水素原子であり、 $R^1$  が  $HN-CHR^1-CO_2H$  である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

25. 前記式 [Ⅲ] 中、 $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

26. 前記式 [Ⅲ] 中、 $R^1$  及び  $R^2$  が水酸基であり、 $R^3$  が  $NH_2-CHR^1-CO$  である請求の範囲第17項記載の2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

27. 1種若しくは2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は稀釈剤、及び請求の範囲第2～26項のいずれかに記載の化合物を含有する医薬的製剤。

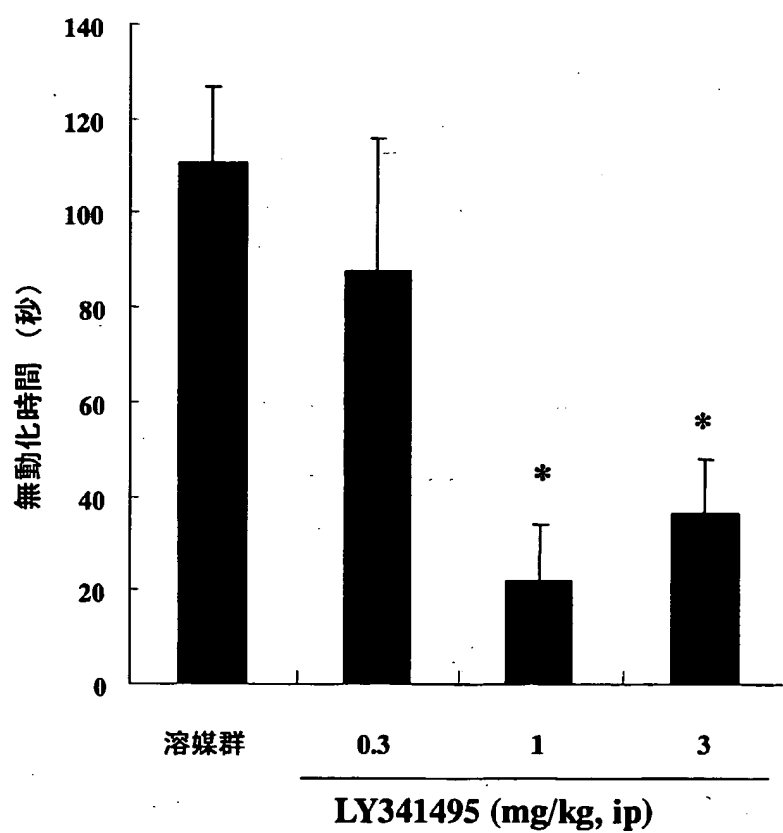
28. 請求の範囲第2～26項のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。

29. グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求の範囲第28項に記載の医薬。

30. 請求の範囲第2～26項のいずれかに記載の化合物の医薬としての使用。

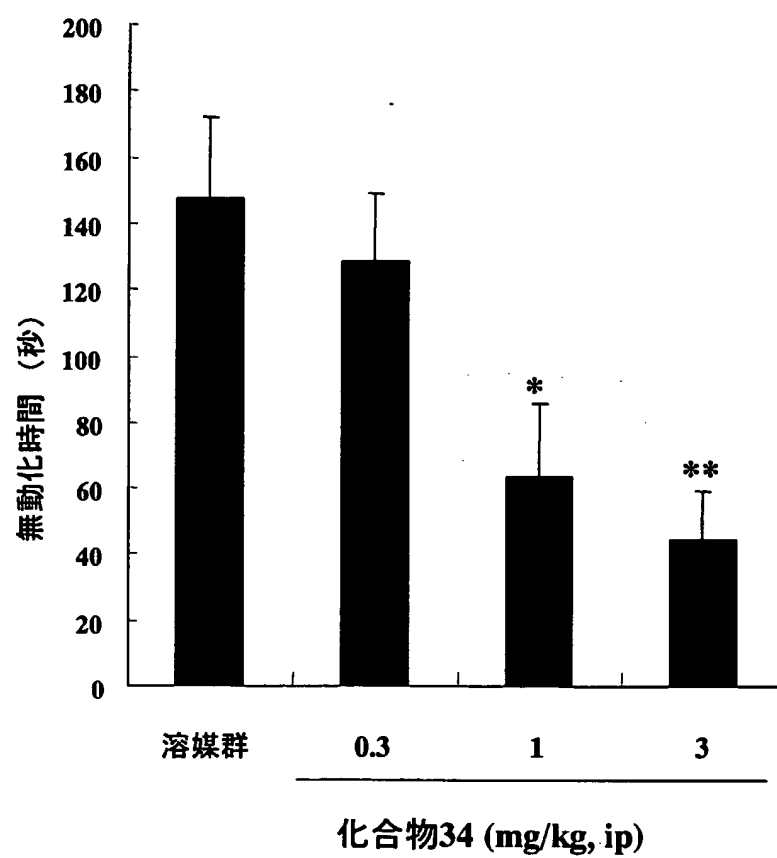
1/2

図 1



2 / 2

図 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13693

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/196, 31/381, C07C229/50, 255/54, C07D333/16,  
A61P25/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/196, 31/381, C07C229/50, 255/54, C07D333/16,  
A61P25/18, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OTANI, S. et al., Dopamine receptors and groups I and II mGluRs cooperate for long-term depression induction in rat prefrontal cortex through converging postsynaptic activation of MAP kinases., J.Neurosci., 1999, Vol.19, No.22, pp. 9788-802., particularly, abstract	1
Y A	EP 1110943 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 June, 2001 (27.06.01), Particularly, Claims; abstract; Par. No. [0080] & WO 00/12464 A1 & US 6333428 B1 & JP 2000-336071 A & CA 2341865 A & AU 9948007 A1 & AU 746806 B2	2-30 1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 April, 2003 (08.04.03)

Date of mailing of the international search report  
30 April, 2003 (30.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/13693

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 774455 A1 (Eli Lilly and Co.), 21 May, 1997 (21.05.97); Particularly, Claims; abstract; page 10, lines 7 to 37 & WO 97/17950 A & US 5916920 A1 & JP 2000-500752 A & CA 2237598 A & AU 9677310 A1 & AU 703093 B2 & ZA 9609485 A & CN 1202103 A & BR 9611521 A & TW 427973 B	2-30 1
Y	US 6107342 A (Hoffmann-La Roche Inc.), 22 August, 2000 (22.08.00), Particularly, Claims; abstract; page 1, lines 7 to 9 & DE 19941675 A1 & GB 2341179 A1 & JP 2000-086597 A2 & JP 3340409 B2 & SE 9903088 A & FR 2786768 A1 & NL 1012963 A1 & AU 9947327 A1	2-30
P,X	WO 02/00605 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2002 (03.01.02), Particularly, Claims; abstract; page 18, line 9 to page 10, line 3 & AU 2001067854 A5 & EP 1295865 A1	1-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13693

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical feature of claim 1 is application of compounds having group II metabotropic glutamate receptor antagonism to antidepressant, while the technical feature of claims 2-30 is compounds represented by the general formula [I]. The technical features of the above two inventions are neither the same nor corresponding to each other, and the invention of claim 1 and a group of inventions of claims 2-30 are therefore not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K45/00, 31/196, 31/381, C07C229/50, 255/54, C07D333/16, A61P25/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K45/00, 31/196, 31/381, C07C229/50, 255/54, C07D333/16, A61P25/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	OTANI, S. et al, Dopamine receptors and groups I and II mGluRs cooperate for long-term depression induction in rat prefrontal cortex through converging postsynaptic activation of MAP kinases., J. Neurosci., 1999, Vol.19, No.22, pp.9788-802., 特に、Abstract	1

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.03

国際調査報告の発送日

30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝田 浩一

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP 1110943 A1(Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)2001.06.27 特に、Claims,Abstract,[0080] & WO 00/12464 A1 & US 6333428 B1 & JP 2000-336071 A & CA 2341865 A & AU 9948007 A1 & AU 746806 B2	2-30 1
Y A	EP 774455 A1(ELLI LILLY AND COMPANY)1997.05.21 特に、Claims,Abstract,第10 <sup>1</sup> -ジ 第7-37行 & WO 97/17950 A & US 5916920 A1 & JP 2000-500752 A & CA 2237598 A & AU 9677310 A1 & AU 703093 B2 & ZA 9609485 A & CN 1202103 A & BR 9611521 A & TW 427973 B	2-30 1
Y	US 6107342 A(Hoffmann-La Roche Inc.)2000.08.22 特に、Claims,Abstract,第1 <sup>1</sup> -ジ 第7-9行 & DE 19941675 A1 & GB 2341179 A1 & JP 2000-086597 A2 & JP 3340409 B2 & SE 9903088 A & FR 2786768 A1 & NL 1012963 A1 & AU 9947327 A1	2-30
PX	WO 02/00605 A1(Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)2002.01.03 特に、Claims,Abstract,第18 <sup>1</sup> -ジ 第9行-第10 <sup>1</sup> -ジ 第3行 & AU 2001067854 A5 & EP 1295865 A1	1-30

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 の技術的特徴は、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物の抗うつ薬への用途であり、請求の範囲 2-30 の技術的特徴は、式 [I] で表される化合物であるから、上記 2 つの発明は、互いに技術的特徴が同一でもなく、対応するものでもないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。